FELICIA DANCIU

MIHAI KORY GEORGETA LUPUȚIU

Structură chimică-Biodisponibilitate



Dacia

În SERIA „BIBLIOTECA FARMACISTULUI" AU APĂRUT:

Structură chimică — Activitate biologică de I. Simiti; I. Schwartz
Introducere în biofarmacie de S. E. Leucuța
Metabolismul medicamentelor de Dan Bedeleanu; Mihai Kory
Receptorii farmacologici de S. Pop; B. Cuparencu; Tereza Bârzu; M. Kory; L. Safta
Implicații biomedicale ale combinațiilor complexe de Liviu Roman; Octavian Bârzu
Farmacocinetica de Sorin E. Leucuța; Radu D. Pop

VA MAI APARE:

Elemente de farmacie clinică de I. Simiti ș.a.

RADU 1983

FELICIA DANCIU

MIHAI KORY GEORGETA LUPUŢIU

STRUCTURĂ CHIMICĂ BIODISPONIBILITATE

EDITURA DACIA

CLUJ-NAPOCA

1983

CUPRINS

INTRODUCERE

Biodisponibilitatea medicamentului, respectiv „viteza și gradul cu care principiul activ este absorbit dintr-un medicament și devine disponibil la locul de acțiune" determină în mare măsură debutul, intensitatea și durata efectului biologic. Pentru acest motiv optimizarea biodisponibilității medicamentului se situează în centrul preocupărilor actuale pentru îmbunătățirea eficienței terapeutice a substanțelor medicamentoase cunoscute. Noua orientare este justificată întrucît cercetările axate pe realizarea de compuși noi, cu efecte superioare, necesită un timp îndelungat și deci, cheltuieli foarte mari, datorită numeroaselor testări care se impun pentru caracterizarea unui compus nou bioactiv.

Biodisponibilitatea medicamentului se poate optimiza pe trei căi: adaptarea formulării și a formei medicamentului administrat; modularea proprietăților bio-fizico-chimice ale principiului activ; ajustarea mediului din compartimentele organismului.

Pînă în prezent s-a acordat o atenție deosebită formulării medicamentului și formei sale farmaceutice ceea ce a conturat în ultimul deceniu o nouă disciplină: Biofarmacia.

Formularea medicamentului și forma sa influențează biodisponibilitatea în faza inițială, preabsorbtivă, prin condiționarea vitezei și gradului de cedare a principiului activ la locul de administrare.

Absorbția intrinsecă a principiului activ, considerată ca un parametru definitoriu al biodisponibilității, este însă puternic dependentă de proprietățile bio-fizico-chimice ale acestuia. În consecință, modularea proprietăților fizico-chimice și biochimice ale principiului activ reprezintă, alături de adaptarea formulării și a formei medicamentului, o modalitate de aceeași importanță iar asocierea lor conduce adeseori la rezultate superioare.

Lucrarea de față se axează în principal pe criteriile de modulare a proprietăților fizico-chimice și biochimice ale substan-

ţelor medicamentoase pentru optimizarea biodisponibilităţii sistemice şi, sub unele aspecte, a disponibilităţii în biofază, urmărindu-se, în ultimul caz, dirijarea selectivă în compartimentul ţintă a substanţei medicamentoase şi/sau prelungirea timpului de menţinere, la acest nivel, în concentraţie activă. Ea prezintă detaliat tipurile de derivaţi (analogi, *prodrug*-uri, săruri) care s-au sintetizat, pînă în prezent, în diferite grupe de substanţe medicamentoase.

Avînd în vedere faptul că, orice substanţă medicamentoasă şi îndeosebi substanţele administrate pe o cale absorbtivă (la care problema biodisponibilităţii este pe prim plan) trebuie să posede proprietăţi organoleptice optime, acceptate de bolnav, şi totodată proprietăţi fizico-chimice care să permită prelucrarea lor în forma farmaceutică dorită, lucrarea cuprinde, în plus, cercetările abordate pentru depăşirea barierelor psihologice şi farmaceutice, bazate pe modularea structurii chimice a substanţei medicamentoase, mai ales, că în acest scop s-au promovat aceleaşi tipuri de derivaţi.

Un spaţiu amplu s-a acordat derivaţilor bioreversibili (*prodrug*-uri) care au luat amploare în ultimul timp în cadrul *design*-ului substanţelor medicamentoase. Atenţia acordată acestor derivaţi este determinată de faptul că, pentru transpunerea lor în terapeutică este suficientă cercetarea biodisponibilităţii şi a bioreversibilităţii, celelalte proprietăţi fiind identice cu ale compusului părinte (cap. 2).

Lucrarea se adresează specialiştilor : farmacişti, chimişti, medici, biologi, oferind tuturor celor interesaţi de problema medicamentului posibilitatea de a se documenta într-un domeniu nou, de importanţă deosebită, generat de preocupările susţinute pentru optimizarea eficienţei terapeutice a medicamentelor.

1. BIODISPONIBILITATE

Termenul de biodisponibilitate a fost utilizat pentru prima dată de OSER și colab. în 1945 (cit. 1, 4, 11) într-o lucrare asupra cantităților relative de vitamine absorbite din preparatele farmaceutice. De atunci s-au mai folosit și alți termeni ca: disponibilitate fiziologică, disponibilitate biologică fără a se acorda o atenție deosebită conținutului. Problema ajunge în centrul preocupărilor după 1968, odată cu observația că, nu toate medicamentele care conțin același principiu activ în aceeași doză sînt bioechivalente și respectiv terapeutic egale. Lucrările axate pe determinarea bioechivalenței, respectiv, a bioinechivalenței între două medicamente conținînd aceeași substanță medicamentoasă, în aceeași doză, au relevat importanța formulării și a tehnologiei aplicate [12, 17, 31]. Ele au conturat un nou domeniu de cercetare, acela al biofarmaciei [11, 28, 32].

Biodisponibilitatea se consideră de majoritatea autorilor, cantitatea de principiu activ care ajunge nemodificată în circulația generală, după administrarea sa într-o formă farmaceutică pe cale orală sau altă cale care necesită un proces absorbtiv și viteza cu care are loc acest proces [11, 12, 28, 30, 32]. Interpretarea dată a fost adoptată de APA, Acad. Pharm. Sci. în 1972 [2]. Ea a fost argumentată prin faptul că, determinarea biodisponibilității este posibilă numai în lichidele organismului ușor accesibile: sînge, plasmă, urină. Definiția biodisponibilității se referă deci numai la compartimentul central, la viteza și măsura în care substanța medicamentoasă este preluată de umorile organismului făcînd abstracție de disponibilitatea sa pentru a acționa [8]. Ea nu are în vedere viteza și cantitatea în care principiul activ ajunge în biofază și este disponibil pentru declanșarea efectului terapeutic [33]. Restrîngerea noțiunii de biodisponibilitate la compartimentul central a generat confuzii deoarece o serie de autori au considerat acest concept mai cuprinzător referindu-se la mărimea și viteza cu care substanța activă ajunge în biofază pentru a declanșa efectul terapeutic, intensitatea și durata acestuia. Aprecierea disponibilității în

biofază a fost susținută prin faptul că, este mai direct corelată cu efectul terapeutic. Ea a fost sprijinită, după 1971, de metodele elaborate pentru determinarea prezenței substanței medicamentoase în biofază prin măsurarea unui efect farmacologic [14, 16—26] și reprezintă în continuare un deziderat.

Abordarea noțiunii de biodisponibilitate în compartimente diferite a condus la diverse interpretări mai mult sau mai puțin cuprinzătoare fără ca vreuna să fie eronată [3, 4, 6, 8, 10—12, 15, 17, 21, 25, 26, 28, 30—33].

S-a petrecut același fenomen ca și în cazul noțiunii de chimioterapie lansată de EHRLICH în mod restrictiv, numai pentru substanțele medicamentoase de sinteză, aplicate în tratamentul bolilor infecțioase care, ulterior, în practica medicală, s-a utilizat necontrolat asupra tuturor substanțelor medicamentoase de sinteză indiferent dacă sînt aplicate în tratamentul bolilor infecțioase sau neinfecțioase, generînd confuzii.

Adepții definiției restrînse a biodisponibilității numai la compartimentul central [8, 28, 31, 32] au susținut această interpretare în cadrul reuniunilor internaționale desfășurate în ultimul deceniu sub egida APA *(American Pharmaceutical Association)* și a FIP *(Fédération International de Pharmacie)* și au recomandat adoptarea unei singure terminologii [29, 34]. Cu toate acestea termenul este utilizat în continuare în mod diferit [17, 29, 34] de farmaciști și farmacologi, dar chiar de diferitele școli de același profil.

Pentru evitarea confuziilor ARIENS [3, 8], RIEGELMAN, BENET [8], SCHELLI [15], SMOLEN [17] recomandă explicitarea noțiunii ceea ce s-a susținut și în cazul conceptului de chimioterapie. Este indicată, deci, precizarea compartimentului în care s-au făcut determinările și totodată a corelărilor cu efectul terapeutic.

Biodisponibilitatea referitoare la compartimentul central este mai corect înțeleasă prin explicitarea compartimentului și denumirea sa ca biodisponibilitate sistemică iar biodisponibilitatea la locul de acțiune ca disponibilitate în biofază. Biodisponibilitatea sistemică și disponibilitatea în biofază sînt în relație de proporționalitate directă cînd pasajul dintre circulația sanguină (compartimentul central) și locurile de acțiune (compartimentul biofazic) este suficient de rapid iar substanța activă se găsește într-un permanent echilibru între cele două compartimente. În acest caz, determinările efectuate în compartimentul central, cu ajutorul farmacocineticii, sînt deosebit de utile. Metodele de evaluare a biodisponibilității sistemice au fost des-

crise detaliat de LEUCUȚA [11, 12] și LEUCUȚA și POP [13].

În cazurile în care substanța medicamentoasă este puternic legată de proteine, acționează prin metaboliți activi, care se formează lent [1] și/sau cînd locul de acțiune este un compartiment tisular „profund" în care substanța pătrunde încet, concentrațiile sanguine nu mai sînt legate direct de acțiunea medicamentului [12, 15]. În această situație se preferă, dacă este posibil, determinarea biodisponibilității prin măsurarea unui efect farmacologic (mărimea pupilei, presiunea sanguină, presiunea intraoculară și ECG) [12].

Cînd un medicament este administrat cu scopul de a produce un răspuns localizat în vecinătatea locului de administrare, disponibilitatea în biofază o precede pe cea sistemică. În acest caz, apariția în sînge este nedorită putînd fi indicatorul unui efect toxic sau a unei formulări inadecvate [17, 18, 27, 5].

Aceste considerații au sprijinit reconsiderarea definiției, biodisponibilitatea fiind definită de FDA *(Food, Drug Administration)* în 1977 ca „viteza și gradul cu care principiul activ este absorbit dintr-un produs medicamentos și care devine disponibil la locul de acțiune" [7].

BIBLIOGRAFIE

1. AKTINSON, A.J. și STRONG, J. M.: *Effect of active drug metabolites on plasma level-response curve*, J. Pharmacok. Biopharm., *5* (1977), 95–109.
2. APA. ACAD. PHARM. SCI.: *Guidelines for biopharmaceutical studies in man*, Washington DC. Append I (1972) 17.
3. ARIENS, E. J.: *Drug levels in the target tissue and effect*, Clin. Pharmacol. Ther., *16* (1974) 155–175.
4. ARNOLD, D. J. și SICÉ, J.: *Biologic availability and therapeutic equivalence*, J. Clin. Pharmacol., *16* (1976) 546–549.
5. BENET, L. Z.: *Input factors as determinants of drug activity: Route, dose, dosage regimen, and the drug delivery system*, în *Pharmacokinetics drug metabolism and drug interactions* (Ed., F. G. McMahon), Mount Kisco, New York, Futura (1974) 9–23.
6. ČEPELAK,V., MAYER, O., ČEPELÁKOVÁ, H., VITONS, J. și PETRLIK, M.: *Bewertung der biologischen Verfügbarkeit von Arzneimitteln unter klinischen Bedingungen*, Zentralblatt für Pharmazie, Pharmakotherapie und Laboratoriums diagnostik, *116* (1977) 345–353.
7. DEP. HEALTH, Ed., Welfare, Food, Drug, Adm.: Drug products: Bioequivalence requirements and in vivo bioavailability procedures. Fed. Regist. Part. III, *42* (1977) 1624–1653.
8. GARRETT, E.R.: *Classical pharmacokinetics to the frontier*, în *Pharmacology and Pharmacokinetics* (Ed., T. Teorell, R. L. Dedrick, P. G. Condliffe), Plenum Press, New York–London (1974) 3–25.

9. GARRETT, E.R.: *Interpretation of pharmacokinetic results*, Acta Pharm. Suec., *11* (1974) 630—631.
10. HAUSTEIN, K.O.: *Probleme der Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln*, Zentralblatt für Pharmazie, Pharmakotherapie und Laboratoriums diagnostik, *116* (1977) 339—343.
11. LEUCUTA, S.: *Introducere în Biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, (1975).
12. LEUCUȚA, S.: *Biodisponibilitatea: evaluare și semnificație clinică*, Practica farmaceutică (1979) 23—31.
13. LEUCUȚA, S. și POP, R.: *Farmacocinetica*, Editura Dacia, Cluj-Napoca (1981).
14. SCHOENWALD, R. D. și SMOLEN, V. F.: *Drug absorption analysis from pharmacological data II. Transcorneal biophasic availability of tropicamide*, J. Pharm. Sci., *60* (1971) 1039—1045.
15. SKELLY, P. J.: *Bioavailability and Bioequivalence*, J. Clin. Pharmacol., *16* (1976) 539—545.
16. SMOLEN, V. F.: *Biophasic availability of ophthalmic carbachol I: Mechanisms of cationic polymer and surfactant-promoted miotic activity*, J. Pharm. Sci., *62* (1973) 958—961.
17. SMOLEN, V. F.: *Bioavailability and pharmacokinetic analysis of drug responding systems*, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., *18* (1978) 495—522.
18. SMOLEN, V. F., KUEHN, P.B, și WILIAMS, E. J.: *Idealized approach to the optimal design, development and evaluation of drug delivery systems I: Drug bioavailability input-pharmacological response output relationships*, Drug Development Communications, *1* (2) (1974—1975) 143—172.
19. SMOLEN, V. F., KUEHN, P. B. și WILLIAMS, E. I.: *Idealized approach to the optimal design, development and evaluation of drug delivery systems II: Optimization of drug bioavailability inputs and in-vitro drug release testing*, Drug Development Communications, *1* (3) (1974—1975) 231—258.
20. SMOLEN, V.F., MURDOCK, H.R., Jr., STOLTMAN, W. P., CLEVENGER, J. W., COMBS, L.W. și WILLIAMS, E.J. : *Pharmacological response data for comparative bioavailability studies of chlorpromazine oral dosage forms in humans: I. Pupilometry*, J. Clin. Pharmacol., *15* (1975) 734—751.
21. SMOLEN, V. F., MURDOCK, H.R., Jr. și WILLIAMS, E. J.: *Bioavailability analysis of chlorpromazine in humans from pupilometric data*, J. Pharmacol. Exp. Ther., *195* (1975) 404—415.
22. SMOLEN, V. F. și SCHOENWALD, R.D.: *Drug absorption analysis from pharmacological data. I. The method and its confirmation exemplified for a mydriatic drug, tropicamide*, J. Pharm. Sci., *60* (1971) 96—103.
23. SMOLEN, V. F. și SCHOENWALD, R. D.: *Drug absorption analysis from pharmacological data III. Influence of polymers and pH transcorneal biophasic availability and mydriatic response if tropicamide*, J. Pharm. Sci., *63* (1974) 1582—1585.
24. SMOLEN, V. F., TURRIE, B. D. și WEJGAND, W. A.: *Drug input optimization: Bioavailability effected time optimal control of multiple simultaneous pharmacological effects and their interrelationships*, J. Pharm. Sci., *61* (1972) 1941—1952.
25. SMOLEN, V. F. și WEIGAND W. A.: *Drug bioavailability and pharmacokinetic analysis from pharmacological data*, J. Pharmacok. Biopharm., *1* (1973) 329—336.
26. SMOLEN V. F., WILLIAMS E. J. și KUEHN, P. B.: *Bioavailability and pharmacokinetic analysis of chlorpromazine in humans and animals using pharmacological data*, Can. J. Pharm. Sci., *10* (1975) 905—906.
27. RIEGELMAN, S.: *Disposition factors as determinants of drug activity*, în *Pharmacokinetics, drug metabolism and drug interactions* (Ed., F. G. McMahon) Mount Kisco, New-York, Futura (1974) 25—49.

28. RITSCHEL, W. A.: *Handbook of basic pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois (1976).
29. RUSE, C.: *Standardizarea terminologiei în biogalenică și farmacocinetică*, Produse farmaceutiche (1979) 13–22.
30. TAPPI, G.: *Soarta medicamentului*, IX Giornate Farmaceutiche Italiane, Torino (1974).
31. WAGNER, J. G.: *Relations between drug concentration and response*, J. Mond. Pharm., *4* (1971) 279–306.
32. WAGNER, J. G.: *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois (1975) 337–358.
33. WEBER, E. și GUNDERT-REMY, U.: *Biologische Verfügbarkeit*, Arzneim.-Forsch., *25* (1975) 1158–1162.
34. ZATHURECKY, L.: *Progress in developing a standard terminology in biopharmaceutics and pharmacokinetics*, Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, *11* (1977) 281–296.

2. PRINCIPII GENERALE DE OPTIMIZARE A PROPRIETĂȚILOR BIOFARMACEUTICE ALE SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

Cercetări recente au confirmat pentru o serie de medicamente că, efectul biologic rezultă prin interacțiunea substanței medicamentoase cu receptorii farmacologici; specificitatea acțiunii fiind dependentă de particularitățile structurale ale substanței medicamentoase, de afinitatea sa față de receptori. Structura receptorilor ca și legile interacțiunii lor cu substanțele medicamentoase au fost prezentate, pentru unele tipuri de efecte biologice, în lucrarea *Receptorii farmacologici* pe care o recomandăm cititorului pentru informare [20].

Efectul biologic intrinsec al medicamentului este însă pluricondiționat de proprietățile biofarmaceutice ale substanței active care conferă moleculei o anumită biodisponibilitate, un comportament farmacocinetic particular, influențînd vehicularea sa la nivelul receptorilor, debutul, intensitatea și durata răspunsului. Proprietățile biofarmaceutice în totalitatea lor se referă la proprietățile organoleptice, care determină acceptarea medicamentului de către bolnav, proprietățile fizico-chimice și biochimice implicate în farmacocinetica substanței, excluzînd proprietățile fizico-chimice care participă în reacția substanței cu receptorul [16].

Se admite că, în structura moleculară a substanțelor medicamentoase se pot diferenția două ansambluri tipice: unul cu semnificație bioactivă, care determină activitatea biologică intrinsecă, interacțiunea cu receptorul farmacologic, denumit „centru activ", „grup terapogen", „grup farmacofor", „radical activ", dar mai adecvat „entitate cu încărcare bioactivă", întrucît nu poate fi delimitat în mod rigid, și altul cu semnificație biocinetică, important în manifestarea proprietăților biofarmaceutice, influențînd pătrunderea *(input)*, distribuția, metabolizarea și eliminarea substanței.

Cerințele entității bioactive au fost formulate prin relațiile structură-activitate (SAR) pentru o serie de substanțe medicamentoase, ca de exemplu: substanțe colinergice, histaminergice, alfa-adrenergice, beta-adrenergice, analgezice-narcotice,

bacteriostatice de tip sulfamidic, antitumorale azotiperitice etc. În ultimul timp, studiile privind natura interacţiunii receptor--substanţă medicamentoasă au luat amploare axîndu-se pe evaluarea parametrilor mai evident implicaţi în interacţiuni hidrofobe (constanta de hidrofobicitate π), interacţiuni nehidrofobe (refractivitatea molară MR), interacţiuni electronice (constanta σ Hammett-Taft şi mai avantajos σ_i şi σ_R, în scopul evaluării separate a componentelor polare şi de rezonanţă a efectului electronic) şi interacţiuni sterice (constanta efectului steric E_s a lui Taft) [11] permiţînd exprimarea lor cantitativă (QSAR).

Principiile relaţiilor structură-activitate au fost descrise de SIMITI şi SCHWARTZ [23] în prima lucrare din această serie. Cunoaşterea relaţiilor structură-activitate (SAR) şi a relaţiilor cantitative (QSAR) este deosebit de importantă, constituind baza teoretică a *design*-ului substanţelor medicamentoase. Optimizarea răspunsului biologic al substanţelor se poate prospecta numai printr-o analiză profundă a acestor relaţii, prin cunoaşterea cerinţelor entităţii bioactive. Modularea ansamblului implicat în manifestarea proprietăţilor biofarmaceutice trebuie condusă în aşa fel încît entitatea bioactivă să nu fie afectată. Modificări aparent minore în această parte a moleculei pot conduce la compuşi cu eficienţă diferită, la antagonisme şi chiar la pierderea activităţii [2].

Cerinţele pentru optimizarea proprietăţilor biofarmaceutice sînt determinate de fazele particulare ale vehiculării substanţei medicamentoase în organism: dizolvarea în lichidele biologice, transportul (absorbţia, distribuţia, localizarea, eliminarea), metabolizarea. Ele au un caracter, mai mult sau mai puţin general, deoarece nu diferă prea mult pentru diferitele tipuri de substanţe medicamentoase, fiind dependente de proprietăţile fizico-chimice ale acestora, în special, de solubilitate, coeficient de partiţie membrană/apă, punct de topire (fierbere), constantă de disociere, forţe intramoleculare, stabilitate chimică şi labilitate enzimatică în mediul biologic. Posibilitatea controlului cantitativ al acestor parametri a permis abordarea raţională a modulărilor structurale rezolvîndu-se, în multe cazuri, cu succes, optimizarea proprietăţilor biofarmaceutice ale substanţelor medicamentoase.

Corelări eficiente s-au făcut în ultimul timp între răspunsul biologic şi proprietăţile farmacocinetice care se pot descrie prin constantele cinetice (concentraţia sanguină C_s, volumul aparent de distribuţie V_d, timpul de înjumătăţire $T/2$, constanta vitezei de eliminare β) obţinute prin analiza compartimentală. Rezultatele înregistrate stau la baza formulării relaţiilor între structura mo-

leculară a substanței medicamentoase, proprietățile farmacocinetice și activitatea biologică (SPAR), care trebuie să fie tot mai mult în atenția farmacistului sintetician [18] pentru a putea răspunde la cea mai importantă întrebare: cum pot fi utilizate modulările structurale pentru optimizarea proprietăților biofarmaceutice și implicit a efectului biologic? Dealtfel, optimizarea proprietăților biofarmaceutice se situează ca o problemă de interes deosebit pentru *design*-ul modern al substanțelor medicamentoase cu eficiență superioară.

2.1. TIPURI DE SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU PROPRIETĂȚI BIOFARMACEUTICE OPTIMIZATE

Modularea structurii substanțelor medicamentoase și anume a ansamblului implicat în determinarea proprietăților biofarmaceutice s-a axat pe variate modalități dintre care s-au impus 3 tipuri de substanțe medicamentoase: analogi, derivați bioreversibili (prodrug-uri) și tipul intermediar hibrid. Deosebirea între primele 2 tipuri constă în faptul că analogul este activ ca atare pe cînd *prodrug*-ul este inactiv. Activitatea *prodrug*-ului se manifestă numai *in vivo* după reconversie enzimatică sau chimică la compusul activ părinte.

2.1.1. DERIVAȚI BIOIREVERSIBILI (ANALOGI)

Ca analog este acceptat compusul rezultat prin modificări de schelet și/sau prin introducerea sau eliminarea de substituenți dacă relațiile structură-activitate permit această modulare, fără modificarea efectului biologic. Seriile omoloage și substituirile de funcții reprezintă exemplele cele mai frecvente. Analogii prezintă același tip specific de acțiune ca și substanța de bază avînd însă un comportament farmacocinetic diferit.

Sinteza analogului este limitată de neajunsul că, în intenția de a modula proprietățile biofarmaceutice se poate afecta ansamblul implicat în procesul interacțiunii cu receptorul rezultînd, nu un analog, ci o substanță nouă cu proprietăți total diferite față de substanța de bază. Prospectarea analogului necesită o introspecție exigentă asupra relațiilor structură-activitate, cunoașterea entității cu încărcare bioactivă în toată complexi-

tatea sa pentru ca aceasta să rămînă neafectată ceea ce este destul de greu. În cazul analogilor, potenţarea efectului rezultă nu numai prin optimizarea proprietăţilor biofarmaceutice ci chiar prin influenţarea particulară a afinităţii faţă de receptor. Avînd un comportament farmacocinetic diferit, fiecare analog reprezintă o substanţă nouă, deosebită de substanţa de bază, necesitînd un studiu detaliat al proprietăţilor farmacocinetice ceea ce întîrzie aplicabilitatea sa în terapie. Concluziile, în mod obligatoriu vor fi obţinute prin determinarea mai multor parametri farmacocinetici, după administrarea orală şi intravenoasă, ca de exemplu: concentraţia sanguină (C), volumul de distribuţie (V_d), aria de sub curbă (ASC), *clearance*-ul total (Cl_t), timpul de înjumătăţire ($T/2$) şi altele. Pentru informare în analiza farmacocinetică se recomandă lucrarea *Farmacocinetica* din această serie [15].

Corelarea unui singur parametru, de exemplu, a concentraţiei sanguine cu efectul biologic numai după administrarea orală poate duce la concluzii eronate. Interpretări eronate sînt frecvente în literatura de specialitate deoarece ele n-au ţinut cont de faptul că, prin modularea substanţei medicamentoase pot avea loc trei consecinţe farmacocinetice: modificarea absorbţiei, distribuţiei şi eliminării [19]. Neglijarea unui aspect compromite interpretarea. Astfel, în cazul penicilinelor rezistente la penicilinază: oxacilina, cloxacilina şi dicloxacilina, comparaţia făcută, iniţial, pe baza rezultatelor obţinute după administrarea orală, prin determinarea numai a concentraţiei în sînge a condus la intepretarea că, diferenţa manifestată în activitatea antibacteriană rezidă în absorbţia crescută a compuşilor halogenaţi, mai lipofili, absorbţie proporţională cu numărul atomilor de clor [19].

$$\text{oxacilina} < \text{cloxacilina} < \text{dicloxacilina}$$

La administrarea acestor peniciline intravenos s-au constatat aceleaşi diferenţe iar comparaţia valorilor ariei de sub curbă (ASC) a dovedit că absorbţia este aproximativ aceeaşi, de $74\% \pm 6$, ceea ce argumentează faptul că, absorbţia nu reprezintă motivul principal care conduce la concentraţia mai ridicată a cloxacilinei şi dicloxacilinei în sînge şi respectiv la o acţiune potenţată. Utilizînd modelul farmacocinetic bicompartimental [8, 19] se poate observa că, penicilinele administrate pe cale intravenoasă sînt condiţionate în realizarea profilului plasmatic de 3 parametri: volumul de distribuţie (Vd), constanta vitezei de metabolizare şi constanta vitezei de excreţie (β). Comparaţia valorilor obţinute în cazul celor 3 izoxazolilpeniciline pen-

tru parametri respectivi, după perfuzie intravenoasă, la starea echilibrului de difuzie (starea staţionară) (tabelul 2.1) relevă că, oxacilina diferă de cloxacilină şi dicloxacilină prin volumul de distribuţie (*Vd*), iar cele două peniciline halogenate diferă între ele prin constanta vitezei de eliminare (β). Constanta vitezei de eliminare (β) pentru dicloxacilină este mai mică decît pentru cloxacilină, asigurînd astfel în sînge concentraţii mai mari pentru dicloxacilină.

Tabelul 2.1

Nivelul plasmatic, în starea staţionară, obţinut după o perfuzie de 250 mg/hr, constanta vitezei de eliminare şi volumul de distribuţie a izoxazolilpenicilinelor (după ROSENBLATT şi colab. (22))

Denumirea antibioticului	(mg/l)	$\beta(h^{-1})$	V*d* (l)
Oxacilină	9,7	1,83	14
Cloxacilină	15,0	1,65	10
Dicloxacilină	25,0	1,00	10

Deoarece prin modularea substanţei de bază la tipul analog se obţin adesea compuşi cu activitate diferită, analogii se utilizează mai rar pentru optimizarea proprietăţilor biofarmaceutice, preferîndu-se tipul *prodrug*. În cazul în care biodisponibilitatea substanţei de bază este limitată de metabolism [27] sau substanţa de bază este toxică abordarea analogilor merită să fie luată în consideraţie. Astfel, derivaţii halogenaţi sau cei trifluormetilaţi, realizînd o stabilitate mai mare în procesele de metabolizare, sînt utilizaţi frecvent pentru *design*-ul substanţelor cu activitate prelungită (cap. 8.1.2.2).

2.1.2. DERIVAŢI BIOREVERSIBILI (*Prodrug*-uri)

Derivaţii bioreversibili de tip *prodrug* sînt substanţe biologic inactive, rezultate prin modularea structurii chimice a substanţelor medicamentoase (denumite substanţe părinte, originare sau de bază) a căror activitate biologică se dezvăluie numai *in vivo* pe cale enzimatică sau neenzimatică.

Ei au fost sintetizaţi cu scopul de a înlătura proprietăţile nedorite ale substanţelor medicamentoase: gustul amar, iritabilitatea, solubilitatea, absorbţia şi/sau stabilitatea redusă, depăşindu-se astfel barierele psihologice, farmaceutice, biologice

care se opun administrării adecvate a substanței medicamentoase și manifestării plenare a efectului biologic.

Denumirea de *pro drug* a fost introdusă de ALBERT [1] care discutînd toxicitatea selectivă a substanțelor medicamentoase a elucidat acest concept pe care l-a mai utilizat și ca *pro agent*. HARPER [12] a atribuit același înțeles derivaților denumiți *latentiated drugs* pe care-i definește ca: derivați rezultați prin modificarea chimică a unui compus biologic activ care *in vivo* sub influența atacului enzimatic, regenerează compusul părinte. KUPCHAU și colaboratorii [15] au extins această definiție incluzînd și procesele neenzimatice la regenerarea compusului părinte.

SINKULA și YALKOWSKY [24] adoptă denumirea de *prodrug* dată de ALBERT argumentînd că acest termen este mai general decît denumirea de *latentiated drugs* care include o componentă a timpului, cuprinzînd doar derivații bioreversibili cu activitate prelungită, prin eliberarea lentă, treptată, a principiului activ. Ei promovează noua denumire într-un singur termen *prodrug* incluzînd între *prodrug*-uri și derivații bioreversibili a căror activitate se dezvăluie *in vivo* neenzimatic, după propunerea lui KUPCHAU.

În privința traducerii corecte a conceptului *prodrug* în limba română menționăm că s-au luat în discuție mai mulți termeni propuși în literatura de specialitate ca: prodrog, promedicament, precursor medicamentos.

Termenul de prodrog n-a fost acceptat întrucît cuvîntul românesc „drog" nu se referă la substanța medicamentoasă de natură chimică unitară pentru care termenul de *prodrug* a fost consacrat, ci la substanțe medicamentoase complexe, de natură biologică.

Termenul de promedicament este echivalent, din punct de vedere lingvistic, *drug* în limba engleză semnificînd atît medicament cît și substanță medicamentoasă. Din păcate însă în limba română și mai ales în terminologia științifică cele două noțiuni: medicament și substanță medicamentoasă sînt deosebite și astfel termenul propus de promedicament nu se referă direct la substanța medicamentoasă ci numai indirect creînd confuzii, deși prezența substanței medicamentoase în compoziția medicamentului este obligatorie.

Denumirea de precursor medicamentos exprimă prin doi termeni un conținut mai larg decît cel al termenului *prodrug* și nu relevă faptul că precursorii respectivi generează prin bioreversibilitate substanța medicamentoasă de la care ei înșiși provin.

Pentru aceste considerente, în lucrare s-a păstrat termenul consacrat *prodrug* utilizat și în alte limbi străine pe care ne-am permis să-l promovăm. Apreciem că asimilarea sa în limba română este posibilă și necesară ca și în cazul termenilor *design*, *clereance* etc.

Prodrug-urile realizate în ultimul deceniu se pot clasifica pe baza principiilor de prospectare și a modului de eliberare *in vivo* a compusului părinte, bioactiv, în patru tipuri:

1) *Prodrug*-uri rezultate prin derivatizarea entităților bioactive ale substanței medicamentoase avînd capacitatea de-a elibera *in vivo* substanța părinte, bioactivă, prin scindare (demascare) hidrolitică, enzimatică sau neenzimatică.

2) *Prodrug*-uri concepute prin scindarea ipotetică a compușilor bioactivi care prin activare se reciclizează *in vivo* enzimatic sau neenzimatic [6].

3) *Prodrug*-uri rezultate prin ciclizarea compușilor bioactivi care *in vivo* sînt bioreversibili prin deschiderea ciclurilor.

4) *Prodrug*-uri corespunzătoare sistemului bioreversibil azot tetracoordinat $\rightleftharpoons$ azot tricoordinat a căror bioactivare se bazează pe sistemul redox NAD $\rightleftharpoons$ NADH.

În toate cazurile prospectarea trebuie să aibă în vedere bioreversibilitatea noilor compuși. Ea trebuie să decurgă imediat după depășirea barierei pentru care au fost destinați și numai în cazuri speciale, treptat (cap. 8) sau la locul „țintă" (cap 7). Prospectarea *prodrug*-urilor este cu atît mai eficientă cu cît proprietatea biofarmaceutică implicată este dependentă de o singură proprietate fizico-chimică, controlabilă cantitativ.

2.1.2.1. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN SCINDARE

Reprezintă grupul cel mai important privind optimizarea proprietăților biofarmaceutice ale substanțelor medicamentoase. Sînt de fapt derivați funcționali ai compușilor bioactivi; esteri, amide, carbamide, eteri, acetali, glicozide, tioglicozide, glucuronide, baze Mannich, compuși cuaternari labili (cap. 4; 5; 6; 7; 8). În structura lor se deosebesc două părți: substanța activă, mascată, denumită substanță părinte, originară sau de bază și restul mascant, denumit proentitate. Legătura între aceste două părți s-a considerat, în mod general, legătura covalentă. Nu toți derivații funcționali ai substanțelor medicamentoase sînt *prodrug*-uri. Există o serie de esteri care sînt activi ca atare. Ei nu necesită un clivaj la compusul părinte în organism pentru a-și manifesta activitatea biologică. Astfel sînt unii esteri ai steroidelor, în special esterii la funcția oxidril de

la C_{17}-alfa, care au suscitat controverse privind apartenența lor la analogi sau la *prodrug*-uri [16, 25], carbamatul de clorfenesină [cit 16], amida benzilpenicilinei [13] și alți compuși. S-a stabilit că, derivații funcționali (esteri, amide, carbamide etc.) ai unor compuși bioactivi, care păstrează mai mult sau mai puțin aceeași activitate ca și compusul părinte reprezintă analogi, compuși biologic activi ca atare. Aceștia nu sînt cuprinși între *prodrug*-uri a căror proprietate dominantă este lipsa activității *in vitro* și reversibilitatea *in vivo*. O serie de discuții s-au purtat, de asemenea, asupra legăturii dintre proentitate și compusul bioactiv. Majoritatea autorilor au apreciat ca obligatorie legătura covalentă excluzînd sărurile greu solubile propuse de HARPER [12] ca *prodrug*-uri. Chiar dacă ar fi luate în considerare pe baza calității lor de a depăși anumite bariere și a reda *in vivo* prin disociere treptată substanța activă ele nu constituie decît, eventual, un caz particular de *prodrug*-uri cu activitate prelungită (medicamente latente).

Prospectarea derivaților bioreversibili a început să ia amploare în urma cercetării exigente a *prodrug*-urilor retrospective, obținute întîmplător. ALBERT însuși a arătat că *prodrug*-ul nu este un tip nou de substanță medicamentoasă decît în concepție.

Aspirina sintetizată de BAYER (cit. 26), la sfîrșitul secolului trecut, s-a realizat în scopul reducerii efectelor iritante ale acidului salicilic. Metenamina fără a fi obținută pe baza concepției *prodrug* s-a dovedit un compus bioreversibil valoros, cu eliberare treptată de formol, la nivel renal (pH acid), eliminînd astfel acțiunea puternic iritantă a acestuia. Prontozilul, rezultat pe baza altor ipoteze de cercetare, din cadrul coloranților, este și el un *prodrug* întrucît în organism se scindează sub influența azoreductazei la sulfanilamida activă. Acestea reprezintă numai cîteva din exemplele de *prodrug*-uri accidentale.

În realizarea *design*-ului rațional al *prodrug*-urilor se urmărește :

1. Selectarea judicioasă a substanței de bază, adecvată pentru derivatizare ;

2. Prevederea proprietăților fizico-chimice ideale ale *prodrug*-ului pe baza studiului relațiilor între structura moleculară a substanței de bază și activitatea sa biologică. Semnalarea proprietăților fizico-chimice care urmează să fie modulate pentru reducerea sau eliminarea efectelor particulare nedorite, a barierelor;

3. Posibilitățile de realizare a *prodrug*-ului proiectat. Alegerea componentei corespunzătoare proentității și a modalității de legare a proentității de molecula substanței de bază.

Selectarea substanței de bază adecvată pentru modularea proprietăților biofarmaceutice se aplică în cadrul substanțelor medicamentoase cunoscute, verificate în practica medicală, care în decursul timpului au relevat unele neajunsuri ca: proprietăți organoleptice greu acceptate de bolnav, solubilitate necorespunzătoare, instabilitate în apă și în lichidele organismului, absorbție redusă, metabolizare rapidă, distribuție neselectivă, eliminare inconstantă etc.

Selectarea se aplică, de asemenea, în cadrul substanțelor noi; suspectate pe baza relațiilor structură-activitate (SAR) sau prin testări preliminare de a fi puternic active, care datorită unor limitări n-au șanse de succes în terapeutică.

În selectarea substanței medicamentoase de bază și luarea de decizii privind *design*-ul acestora este recomandabil să coopereze farmacistul sintetician, biofarmacistul, chimistul galenist, farmacologul, biochimistul, farmacistul clinician, farmacistul toxicolog, care prin cunoștințele specifice fiecărui domeniu, ajutați de un computer programat în acest scop vor reuși să stabilească direcțiile de cercetare, de realizare a *prodrug*-ului dorit cu cheltuieli și eforturi minime.

Problema importantă care se ridică în selectarea produsului este de a descoperi acel agent aproape ideal avînd doar o singură limitare biofarmaceutică ușor controlabilă care să poată fi modulată într-un singur proces.

Prevederea proprietăților fizico-chimice este dependentă de bariera care se intenționează să fie depășită, de calea de administrare a medicamentului.

Alegerea componentei corespunzătoare proentității și a modalităților de legare a acesteia este condiționată de factori chimici, biologici și economici [27]:

1. Structura chimică a substanței active de bază: acid, alcool, amină etc.
2. Sistemele enzimatice ale organismului; capacitatea de clivare a legăturii dintre substanța de bază și proentitate.
3. Comportamentul în organism a *prodrug*-ului ca atare și a componentei corespunzătoare proentității, după scindare.
4. Numărul reacțiilor necesare pentru realizare; costul cercetării.

Dependent de structura chimică a substanței de bază, de funcția care urmează să fie derivatizată, se prospectează esteri, amide, eteri, baze Mannich, săruri cuaternare labile.

Proentitatea introdusă trebuie să fie ușor și rapid clivată de îndată ce *prodrug*-ul a depășit bariera pentru care a fost destinat punînd în libertate substanța medicamentoasă activă,

cu profil farmacocinetic identic compusului de bază, într-o concentrație egală sau mai mare decît concentrația minimă eficientă. *Prodrug*-urile care nu îndeplinesc această condiție sînt inutile [19]. Pentru acest motiv, controlul vitezei de conversie este obligatoriu. În cazul unui *prodrug* prospectat pentru o activitate prelungită (cap. 8.2) sau pentru o localizare specifică (cap. 7) proentitatea trebuie aleasă ținînd cont de labilitatea sa, respectiv de afinitatea pentru un anumit compartiment.

Atît *prodrug*-ul cît și componenta corespunzătoare proentității trebuie să fie lipsite de toxicitate, fără efecte secundare, preferabil bioinerți.

Sinteza este recomandabil să aibă loc printr-o singură reacție, utilizînd componente ieftine și accesibile pentru introducerea proentității, în așa fel ca *prodrug*-ul să nu fie semnificativ mai scump decît substanța medicamentoasă părinte.

Realizarea *prodrug*-ului într-o singură reacție și testarea sa, redusă numai la determinarea cineticii de conversie, avînd în vedere că farmacocinetica compusului de bază este cunoscută, face posibilă introducerea rapidă a *prodrug*-ului în circuitul terapeutic spre deosebire de analog care solicită cercetări ample, foarte costisitoare și de durată, ca orice compus nou.

Evident că, în prezent, chimia *prodrug*-urilor nu are la dispoziție posibilități de a da răspunsuri complete la toate aceste probleme, dar există o sumă de cunoștințe care utilizate judicios pot constitui o bază serioasă în elaborarea *design*-ului rațional al acestora [16, 24, 27].

Întrucît în prospectarea *prodrug*-urilor una dintre condițiile importante este conversia enzimatică, se înțelege că, succesul depinde în mare măsură de gradul cunoașterii sistemelor enzimatice implicate în conversie, de cinetica reacției enzimatice și de efectele electronice și sterice ale celor două componente: substanța de bază și proentitatea, asupra vitezei reacției de conversie.

2.1.2.1.1. *ENZIMELE IMPLICATE ÎN SCINDAREA* PRODRUG-*URILOR*

Enzimele implicate în conversia *prodrug*-urilor sînt în majoritate hidrolazele și în mod particular alte enzime, ca de exemplu azoreductaza, dehidrogenaza.

Ele se găsesc în intestin, perete intestinal, sînge și țesuturi. Microflora intestinală oferă o gamă variată de enzime capabile să scindeze diverse legături reversibile ca glucuronide, glicozide, esteri carboxilici, sulfați, nitrați, sulfamați, amide, azoderivați, iar ficatul conține complexe de enzime nespecifice a

căror reactivitate depinde de factori genetici, hormonali, de sex, vîrstă, ceea ce complică prevederea efectului enzimatic în scindarea *prodrug*-urilor [24].

Prezența unor enzime specifice în concentrații mai mari în tumori, alături de diferența de pH între țesutul normal și tumoral, a permis elaborarea unor *prodrug*-uri cu selectivitate crescută față de tumori (cap. 7.2.1)

Esterazele sînt distribuite peste tot în țesuturi, în plasmă, în microflora intestinală. Esterazele nespecifice hidrolizează o mare varietate de tipuri de esteri: alifatici, aromatici, tiolesteri ai aminoacizilor, dar și un număr de amide aromatice [24].

Esterazele specifice se clasifică după natura restului acid din componenta esterului în carboxiesteraze, fosfataze, sulfataze. Esterazele caracterizate printr-o specificitate avansată pentru substrat se denumesc după natura substratului: colinesteraza, acetilcolinesteraza, colesterolesteraza, vitamina A-esteraza. Tot în grupul esterazelor specifice ENTERSSANGLES și DESNUELLE consideră lipazele, a căror caracteristică rezidă în faptul că ele pot scinda molecule prezente sub formă de micele [cit. 24], în special esterii grași. Două tipuri de lipaze prezintă importanță deosebită și anume: lipazele tisulare și ale tractului digestiv. Lipazele din tractul digestiv provin prin eliberarea lor din organe specializate cum este, de exemplu, pancreasul. Lipaza pancreatică, activată în intestin, scindează o serie variată de esteri grași. Studii privind hidroliza esterilor grași prin lipaza pancreatică au relevat corelații bune între viteza de hidroliză și lungimea catenei restului de acid gras, cît și între viteza hidrolizei și mărimea micelelor. Astfel, esterii cu catenă scurtă sînt hidrolizați mai greu decît cei cu catenă lungă de C_{10}—C_{18}, ceea ce se atribuie faptului că esterii cu catenă scurtă sînt mai solubili în apă, pe cînd cei cu catenă lungă au tendința de a forma soluții micelare [24].

Studii efectuate pe soluții micelare de tripropionin au relevat o activitate hidrolitică bună pentru soluții micelare conținînd aproximativ 13 monomeri pe micelă. Colesterolesteraza ca și vitamina A-esteraza hidrolizează similar soluții micelare de esteri ai colesterolului și vitaminei A. Trigliceride cu catenă lungă pot fi hidrolizate chiar la nivelul mucoasei gastrice de către lipaza gastrică din fracțiunea microzomală a mucoasei cu condiția ca ele să fie bine emulsionate.

Alte lipaze de interes deosebit sînt lipoproteinlipaza din plasmă, cît și trei lipaze hepatice, una acidă și două alcaline.

Dintre carboxiesterazele specifice, beta-glucuronidaza merită atenție, întrucît, această enzimă facilitează realizarea circui-

tului enterohepatic al unor medicamente, ca, de exemplu, indometacin, stilbestrol. Medicamentele conjugate cu acidul glucuronic la nivelul ficatului se elimină sub formă de beta-glucuronide prin bilă în intestin de unde sînt reabsorbite după scindare de către beta-glucuronidaza prezentă în microflora intestinală. Enzima se găsește de asemenea în ficat, în alte țesuturi cît și în tumori, cu rolul de a hidroliza 0-glucuronidele. Prezența sa în țesutul tumoral a determinat sinteza de *prodrug*-uri antitumorale sub formă de esteri glucuronici (cap. 7.2.1)

Fosfatazele, enzime hidrolitice pentru monoesterii fosforici, se deosebesc în fosfataze alcaline și fosfataze acide, după pH-ul optim la care acestea catalizează reacția de scindare.

Fosfatazele alcaline hidrolizează în special monoalchil sau monoarilfosfați. Ele sînt localizate în mucoasa intestinală, cartilajul de osificare, rinichi, avînd un pH optim de 8,4—9,4, similar cu cel din plasma sanguină. S-a demonstrat că, în activitatea lor, un rol esențial revine ionului de zinc și de magneziu. Ca și în cazul carboxiesterazelor, fosfatazele alcaline pot scinda amide fosforice.

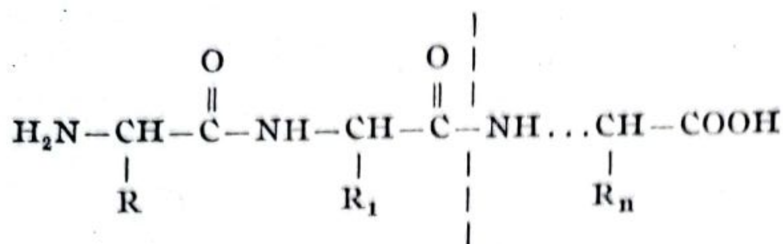
Fosfatazele acide sînt larg distribuite. Distribuția lor este diferită de a fosfatazelor alcaline, găsindu-se predominant în hematii, plasmă, prostată, splină, ficat. Hidrolizează monoesterii fosforici la pH optim = 5. Prezența lor în țesutul prostatic a fost luată în considerare pentru prospectarea unor substanțe antitumorale cu activitate selectivă manifestată la acest nivel ca difosfatul de dietilstilbestrol (cap. 7.2.1).

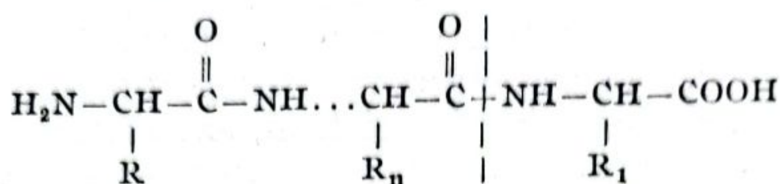
Sulfatazele, enzime specifice pentru hidroliza esterilor sulfurici, sînt clasificate după natura substratului în alchilsulfataze, arilsulfataze și steroidsulfataze. Acestea din urmă catalizează tipurile variate de sulfați steroidici: sulfat de estronă, androstenolonă, etiocholanolonă, 21-sulfat de cortisonă.

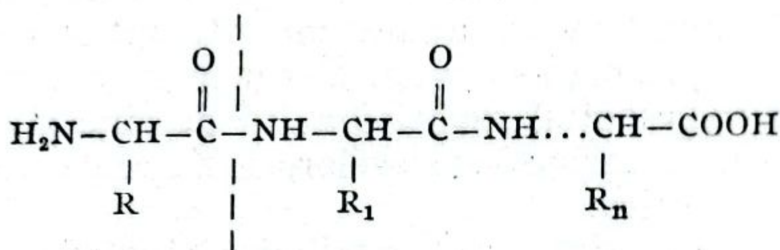
Deosebit de importante sînt enzimele proteolitice localizate în duoden și epiteliul intestinal care hidrolizează peptide după scheme diferite, diferențiindu-se în endopeptidaze și exopeptidaze (carboxipeptidaze și aminopeptidaze (schema 2.1).

Diferența constă în faptul că endopeptidazele scindează legături peptidice din interiorul lanțului peptidic iar exopeptidazele legăturile peptidice ale extremităților. Carboxipeptidazele desfac aminoacizii terminali care au carboxilul liber, reacția lor fiind favorizată de ionii de zinc iar aminopeptidazele, aminoacizii terminali care au amina liberă reacția fiind favorizată de ionii de magneziu sau mangan.

Dintre endopeptidaze interesează pepsina, tripsina și chimotripsina.







Schema 2.1 : Scindarea peptidelor de către diferitele peptidaze.

Pepsina desface proteinele pînă la fragmente de 7—8 aminoacizi, în special legăturile dintre L-tirozină și un acid aminat bibazic (L-glutamic, L-aspartic). Ea este activă numai în mediu acid. Pentru scindarea *prodrug*-urilor sînt mai importante: tripsina și chimotripsina, secretate de pancreas. Tripsina și chimotripsina acționează în mediul alcalin al intestinului. Tripsina scindează legături peptidice și esterice ale argininei și lizinei. Chimotripsina A și B hidrolizează peptide și esteri ai aminoacizilor aromatici ca: fenilalanina, triptofanul, tirozina, Chimotripsina C prezintă afinitate pentru legăturile peptidice și esterice ale leucinei.

Dintre exopeptidaze interesează carboxipeptidazele A și B, localizate în intestin. Ele catalizează, după cum s-a menționat, legătura peptidică a aminoacizilor terminali avînd carboxilul liber. Viteza hidrolizei depinde de natura aminoacidului. Cu prioritate sînt scindate legăturile peptidice ale aminoacizilor cu catenă laterală: leucina, izoleucina, hipuril-l-lizina, triptofanul.

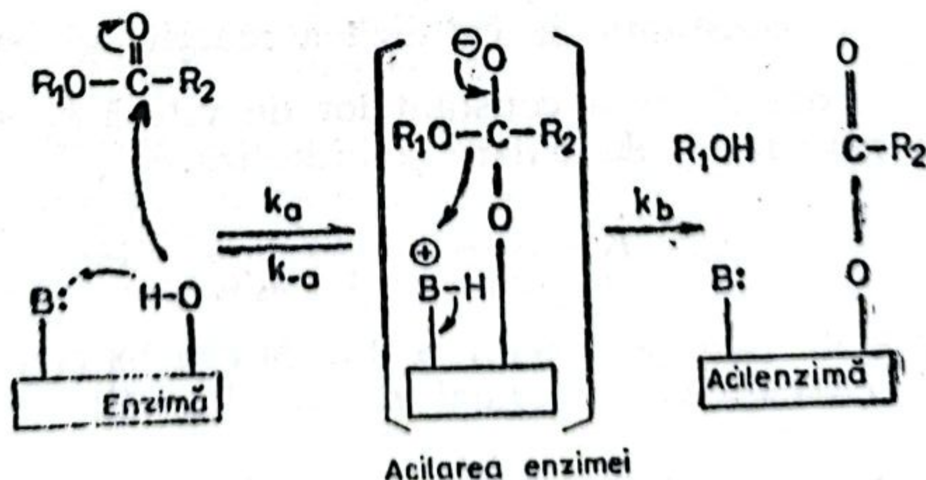
Abundența enzimelor proteolitice în celulele canceroase a condus la sinteza unor peptide ca derivați bioreversibili de

azotiperită care pot fi hidrolizați selectiv în celula canceroasă. Analog, prezența carbamidazelor în sarcomul Walker 256 a permis abordarea sintezei unor carbamide cu activitate antitumorală selectivă la nivelul tumorii.

În afara hidrolazelor care scindează *prodrug*-urile de tip ester, amidă, un interes deosebit prezintă azoreductaza. Ea se găsește în microflora intestinală și scindează reductiv gruparea azo. Experiențele efectuate cu prontosil și salazopirină au confirmat acest mecanism.

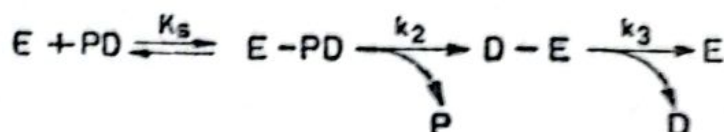
2.1.2.1.2. *CINETICA REACȚIILOR DE SCINDARE ENZIMATICĂ A* PRODRUG-*URILOR ȘI IMPLICATIILE EFECTELOR DE SUBSTITUENT*

Studiile privind mecanismul hidrolizei enzimatice a unui *prodrug* (PD) de tip ester (R_2—$COOR_1$) [4, 16] arată că aceasta are loc printr-o reacție de dublă deplasare. Enzima (*E*), prin gruparea sa nucleofilă (OH), atacă *prodrug*-ul de tip ester la atomul de carbon puternic electrofil $\left(R_2-C\begin{smallmatrix}\nearrow O\\ \searrow OR_1\end{smallmatrix}\right)$, formînd, printr-o legătură electrostatică, un intermediar, enzimă-*prodrug* (*E*—*PD*), din care se desprinde componenta corespunzătoare proentității (*P*), respectiv alcoolul sau fenolul (R_1OH), rezultînd acil-enzima (*D*—*E*) (schema 2.2.). În ultima etapă, de hidroliză, acil-enzima (*D*—*E*) se scindează punînd în libertate acidul (R_2—COOH), respectiv substanța medicamentoasă părinte (*D*) și enzima (*E*) care, avînd rol de catalizator, intră din nou în reacție.



Schema 2.2: Mecanismul de acilare al enzimei (după MOROZOWICH și colab. [16]).

Procesul global al hidrolizei enzimatice este redat în schema 2.3.



Schema 2.3. Etapele reacției de scindare enzimatică ale *prodrug*-ului (după MOROZOWICH și colab. [16]).

E = enzimă, PD = substratul, respectiv *prodrug*-ul, P = componenta corespunzătoare proentității, $D-E$ = acilenzima, D = substanța medicamentoasă părinte, K_s = constanta de echilibru = k_a/k_{-a}, k_a și k_{-a} = constantele de viteză ale celor două reacții care compun reacția reversibilă; k_a = constanta de afinitate și k_{-a} = constanta de disociere, k_2 = constanta de viteză a reacției de acilare globală $\frac{k_a k_b}{k_{-a} + k_b}$, k_b = constanta de viteză a reacției de acilare, k_3 = constanta de viteză a reacției de hidroliză a acilenzimelor.

Viteza totală a reacției enzimatice (V) este dată de ecuația Michaelis-Menten:

$$V = \frac{V_{max}\, S}{S + K_m} \qquad \text{ec. 2.1}$$

V_{max} = viteza maximă la momentul de saturare al enzimei cu substratul (S), respectiv cu *prodrug*-ul (PD).
S = concentrația substratului, respectiv a *prodrug*-ului (PD)
K_m = constanta Michaelis care reprezintă concentrația substratului (S), pentru care viteza de reacție este egală cu jumătate din viteza maximă.

În cazul hidrolizei *prodrug*-urilor, care decurge ca o reacție de dublă deplasare, expresiile matematice pentru V_{max} și K_m vor fi:

$$V_{max} = k_{cat}(E_0) = \frac{k_2 k_3}{k_2 + k_3} E_0 = \frac{k_2}{1 + k_2/k_3} E_0 \qquad \text{ec. 2.2}$$

$k_{cat} = \frac{k_2 k_3}{k_2 + k_3}$ = constanta de cataliză a reacției globale reprezentată de o combinație a constantelor de viteză k_2 și k_3 semnificative pentru fazele de acilare și hidroliză.

$$K_m = K_s \frac{k_3}{k_2 + k_3} = \frac{K_s}{1 + k_2/k_3} \qquad \text{ec. 2.3}$$

Înlocuind în ecuația vitezei a lui Michaelis-Menten (2.1) V_{max} și K_m cu expresiile de mai sus rezultă că:

$$V = \frac{\frac{k_2 k_3}{k_2 + k_3} E_0 S}{S + K_s \frac{k_3}{k_2 + k_3}} \qquad \text{ec. 2.4}$$

Cunoaşterea efectelor de substituent electronice şi sterice care se implică în cinetica reacţiei enzimatice a derivaţilor bio-reversibili este deosebit de importantă pentru *design*-ul acestor compuşi, deoarece efectele electronice şi sterice pot favoriza, întîrzia sau chiar împiedica scindarea.

Efectele de substituent se implică în mod diferit în cadrul celor trei trepte K_s, k_2 şi k_3, după cum substituentul se găseşte pe componenta acidă şi/sau pe componenta alcoolică (fenolică) a esterului.

S-a arătat [4] că variaţia substituenţilor pe componenta acidă modifică deplasarea enzimei din complexul $E-PD$ în ambele direcţii k_{-a} şi k_b (schema 2.2), într-o manieră aproape identică, iar variaţia substituenţilor de pe componenta alcoolică (fenolică) influenţează considerabil raportul k_{-a}/k_b fiind mai puternică pentru k_b.

Semnificaţia efectelor de substituent este dependentă de valoarea constantei Michaelis, comparativ cu substratul şi anume de condiţiile în care $K_m \rangle\rangle\rangle S$ sau $K_m \leqslant S$.

a) $K_m \rangle\rangle\rangle S$

Această situaţie în care enzimele nu sînt saturate cu substrat, respectiv cu *prodrug*, este frecvent întîlnită ***in vivo***. În acest caz, ecuaţia vitezei (2.4) devine mai simplă, concentraţia foarte mică a substratului putînd fi neglijată.

$$V = \frac{\frac{k_2 k_3}{k_2 + k_3} E_0 S}{K_s \frac{k_3}{k_2 + k_3}} = \frac{k_2}{K_s} E_0 S \qquad \text{ec. 2.5}$$

Viteza totală a reacţiei este dependentă şi proporţională cu constanta de viteză a reacţiei de acilare globală (k_2), concentraţia enzimei (E_0) şi a substratului (S) şi invers proporţională cu constanta de echilibru (K_s) a complexului enzimă substrat ($E-S$).

Deoarece substratul se găseşte în concentraţii foarte mici, ecuaţia vitezei va fi influenţată semnificativ de activitatea enzimei (E_0) şi de raportul dintre constanta de viteză a reacţiei de acilare globale (k_2) şi constanta de echilibru (K_s). Activitatea enzimatică totală (E_0) fiind constantă, pentru fiecare individ, rămîn doar doi parametri importanţi pentru modularea vitezei de scindare şi anume K_s şi k_2.

Valorile lui $K_s = \frac{k_a}{k_{-a}}$ se poate presupune că ar fi semnificativ influențate de efectele de substituent ale componentei acide întrucît majoritatea esterazelor recunosc mai degrabă porțiunea acil, mai puternic electrofilă, decît restul alcoxi (ariloxi). Ele rămîn însă constante în cazul unui ester în care substanța activă este componenta acidă invariabilă. Substituenții proentității influențează într-o oarecare măsură valorile lui K_s dacă porțiunea acil, comparativ cu proentitatea, este extrem de mică. Oricum s-a constatat că, valoarea lui K_s rămîne practic în domeniul $10^{-3}-10^{-4}$ M. Datorită acestor valori, alături de activitatea înaltă a esterazelor, se înțelege că optimizarea legării enzimei de substrat prin efecte de substituent nu poate schimba practic viteza procesului de scindare în mod semnificativ.

Valorile constantei de viteză a reacției de acilare (k_2), spre deosebire de valorile constantei de echilibru (K_s), pot fi alterate profund de efectele electronice și sterice ale substituenților. Constanta de viteză k_2 reprezintă o combinație de 3 constante de viteză microscopice k_a, k_{-a} și k_b, avînd expresia:

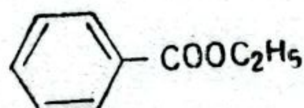
$$k_2 = \frac{k_a k_b}{k_{-a} + k_b} = \frac{k_a}{\frac{k_{-a}}{k_b} + 1} \qquad \text{ec. 2.6}$$

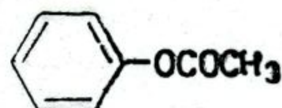
În cazul în care substanța medicamentoasă de bază (părinte) este reprezentată de o componentă alcoolică, respectiv fenolică R_2-OCOR_1, variația substituenților în porțiunea acil corespunzătoare proentității va conduce la modificarea capacității de deplasare a enzimei din complexul $E-PD$ în ambele sensuri k_b și k_{-a}, mai mult sau mai puțin identic [4]. În această situație, raportul k_{-a}/k_b va rămîne constant iar k_2 va depinde de k_a (constanta de afinitate a enzimei pentru substrat) fiind direct proporțional cu aceasta.

Influența efectelor electronice de substituent din restul acil asupra atacului nucleofil al enzimei ar trebui să fie similară cu influența exercitată în cazul hidrolizei acelorași esteri catalizați de baze (OH^-). S-a demonstrat că, în cazul hidrolizei enzimatice, valoarea lui k_2 nu se înscrie întotdeauna paralel cu valoarea lui k_{OH} datorită efectelor stereochimice și sterice a substituenților de pe restul acil care vor afecta orientarea substratului spre centrul activ al enzimei în mod diferit decît în cataliza bazică, datorită diferențelor de volum a catalizatorilor, enzima, o macromoleculă, iar OH un catalizator de volum redus. În principiu, specificitatea de orientare poate fi estimată prin

determinarea deviației unui efect particular de substituent pentru k_2 comparativ cu k_{OH}. Deviația va fi mult mai importantă pentru esterii unui alcool bioactiv, decît pentru o serie de esteri ai unui acid bioactiv, deoarece, în ultimul caz, stereochimia porțiunii acilate este constant aceeași.

Contrar efectelor de substituent de pe gruparea acil în care valorile lui k_{-a} și k_b sînt aproape identice, substituenții în porțiunea alcoolică (fenolică) pot modifica raportul k_{-a}/k_b remarcabil, mai ales, în cazul unei serii de esteri ai unei substanțe medicamentoase de tip acid $R_2—COOR_1$, în care restul alcoolic (fenolic) este variabil. S-a apreciat că modificarea are loc mai puternic asupra lui k_b decît asupra lui k_{-a}/16/ după valorile obținute privind valoarea constantei de reacție ρ, exprimată prin coeficientul unghiular (panta dreptei) în cadrul hidrolizei alcaline a benzoaților de etil (2.I), substituiți pe componenta acidă, și a acetaților de fenil (2.II), substituiți pe componenta fenolică [28, cit. 16].





$\rho = 2,5$ $\rho = 1,5$

2.I 2.II

Raportul k_{-a}/k_b, cu o valoare mai mică, rezultă evident prin creșterea valorii lui k_b.

Astfel, prin variația substituenților de pe restul alcoolic (fenolic), respectiv prin sinteza esterilor chimic activați ai acizilor carboxilici bioactivi, se poate influența favorabil viteza procesului de scindare.

Într-o serie de esteri, însă, pe măsură ce restul alcoolic (fenolic) se scindează mai ușor, adică la care raportul k_{-a}/k_b devine mai mic, k_2 se va apropia de k_a (ec. 2.6), producînd simultan o modificare în treapta limitantă de viteză de la faza k_b la faza k_a.

Deoarece faza k_b este mai sensibilă la efectele de substituent decît faza k_a, modularea substituenților va conduce la un efect mult mai pronunțat pentru grupul de esteri la care k_b rămîne încă treapta determinantă de viteză.

În concluzie, modulările substituenților pe restul alcoolic (fenolic) trebuie astfel alese încît efectele de substituent să nu conducă la o creștere prea mare a constantei de viteză a reac-

ției de deacilare reflectată prin scindarea rapidă a restului alcoolic (fenolic), deoarece modificarea treptei limitante de viteză (treapta care decurge mai încet) de la k_b pe k_a reduce semnificativ influența efectelor de substituent asupra vitezei totale întrucît ele nu se manifestă semnificativ asupra lui k_a (respectiv K_s).

$$b/K_m \leqslant S$$

În cazul în care enzimele devin saturate cu substrat, respectiv cu *prodrug*, treapta de deacilare (scindare) a acilenzimei (k_3) poate deveni o treaptă limitantă de viteză de prim ordin.

Pentru esterii unui acid, dacă k_3 este treapta limitantă de viteză, influența efectelor de substituent de pe componenta alcoolică (fenolică) variabilă va fi nesemnificativă, chiar nulă, deoarece toți esterii vor suferi în etapa k_3 deacilarea aceleiași acil-enzime.

Pentru esterii unui alcool (fenol), deși componenta activă, alcoolul (fenolul), se eliberează în prima treaptă de scindare a complexului enzimă-*prodrug* și deci n-ar depinde de treapta k_3 aceasta totuși poate interveni în sensul că, dacă valoarea lui k_3 este redusă se afectează viteza de regenerare a enzimei.

2.1.2.2. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN CICLIZARE

Acest procedeu de modulare a structurii substanțelor medicamentoase se aplică în cazul în care molecula nu prezintă grupări funcționale bioactive derivatizabile [6]. Principiul care stă la baza prospectării acestor compuși constă în cercetarea posibilităților de scindare ale moleculei biologic active la un compus ipotetic, care, sintetizat și activat, prezintă proprietăți biofarmaceutice optime. După depășirea barierei pentru care au fost prospectați în organism, prin bioconversie chimică sau enzimatică pun în libertate compusul părinte bioactiv.
Procedeul s-a aplicat îndeosebi pentru optimizarea proprietăților biofarmaceutice ale substanțelor medicamentoase cu structură ciclică: compuși cuaternari ai bazelor heterociclice, barbiturice, hidantoine, oxazolidinone, benzodiazepine, gama-lactone, vitamina B_1 (cap. 6.1.2.3.2). Conversia acestor *prodrug*-uri în organism se urmărește prin determinarea vitezei de ciclizare *in vivo*, în condiții fiziologice de pH și temperatură. Ea poate fi influențată printr-o selectare judicioasă a entităților introduse pentru activarea *prodrug*-ului ipotetic cît și prin modificări ale moleculei de bază, cu restricția de a nu afecta entitatea bioactivă.

2.1.2.3. DERIVAŢI BIOREVERSIBILI PRIN DESCHIDEREA CICLURILOR

Ca reprezentant retrospectiv al acestei serii s-a considerat metenamina care *in vivo* se descompune la nivel renal, în mediu acid, eliberînd principiul activ—formolul.

Recent s-a elaborat [17] un *prodrug* al L-cisteinei şi anume acidul 2(RS)—methyl—tiazolidin—4—carbonic, care *in vivo* se scindează lent la L-cisteină şi acid acetic, fiind indicat ca agent protector al ficatului cu acţiune prelungită.

2.1.2.4. DERIVAŢI BIOREVERSIBILI PRIN DEHIDROGENARE CORESPUNZĂTORI SISTEMULUI AZOT TETRACOORDINAT ⇆ AZOT TRICOORDINAT

Prodrug-uri de acest tip au fost elaborate recent [5] pentru optimizarea proprietăţilor de transport a compuşilor cuaternari de amoniu sau a derivaţilor cuaternari N-heteroaromatici, biologic activi, care fiind ionizaţi nu pot trece bariera gastrointestinală şi nici bariera hematoencefalică. Principiul se bazează pe faptul cunoscut că derivaţii de dihidropiridină se oxidează cu uşurinţă la piridină [9]. Astfel, derivaţii cuaternari N-heteroaromatici bioactivi sînt transformaţi în baze terţiare inactive care *in vivo* se oxidează printr-o reacţie de dehidrogenare catalizată de sistemul redox NAD ⇌ NADH (cap. 7.1).

2.1.3 DERIVAŢI HIBRIZI

Reprezintă un grup intermediar între *prodrug*-uri şi analogi, cuprinzînd substanţele medicamentoase mai puţin active a căror activitate se potenţează *in vivo* prin metabolizare. Bioactivitatea are loc prin reacţii sintetice, specifice fazei I-a a metabolismului [3] sau reacţii catalizate neenzimatic [27]. Aparţin parţial analogilor prin faptul că sînt substanţe active care păstrează aceeaşi acţiune specifică prin metabolizare şi parţial *prodrug*-urilor prin faptul că potenţarea are loc *in vivo*, enzimatic sau neenzimatic. Potenţarea activităţii are loc fie prin optimizarea proprietăţilor biofarmaceutice implicate în farmacocinetica substanţei fie prin optimizarea interacţiunii cu receptorul. Majoritatea acestor compuşi au fost descoperiţi prin cercetarea metaboliţilor şi nu în mod planificat, privind optimizarea proprietăţilor biofarmaceutice. Sînt *prodrug*-analogi retrospectivi. Astfel s-a relevat acţiunea hidroxigriseofulvinei [cit. 16], ciclogua-nilului [7], substanţe care rezultă prin metabolizarea griseoful-

vinei, clorguanidei. Metaboliţii, mai activi decît substanţa originară, au fost sintetizaţi şi administraţi ca atare. Întrucît metaboliţii se elimină rapid, prelungirea activităţii lor a impus revenirea la administrarea *prodrug*-analogului sau la abordarea sintezei de compuşi cu acţiune prelungită (pamoat de cicloguanil) (cap. 8.3) [10].

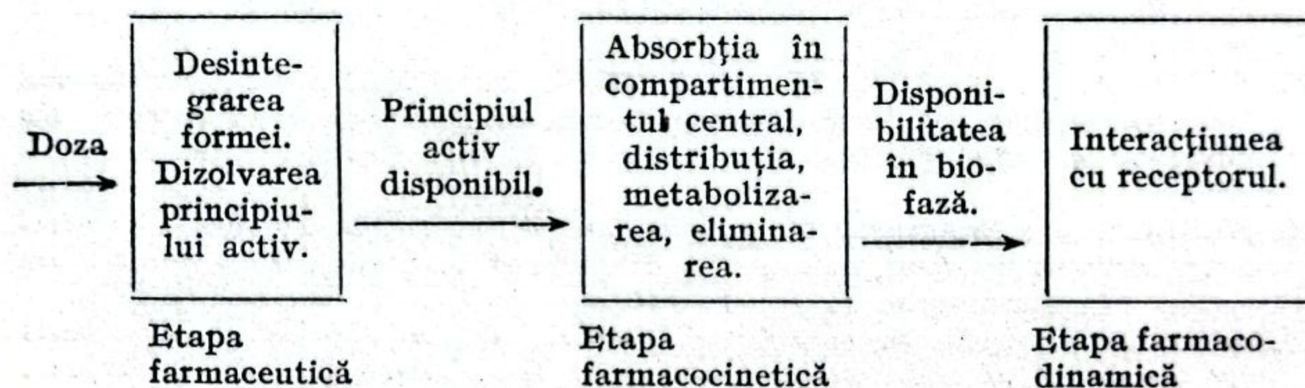
BIBLIOGRAFIE

1. ALBERT, A.: *Chemical aspects of selective toxicity*, Nature, *182* (1958) 421–423.
2. ARIENS, E. J.: *Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulation*, în *Drug Design*, vol. II, Academic Press, New York, London (1971) 2–129.
3. BEDELEANU, D. şi KORY, M.: *Metabolismul medicamentelor*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1976).
4. BENDER, L. M.: *Mechanisms of catalysis of nucleophilic reactions of carboxylic acid derivatives*, Chem. Rev., *60* (1960) 53–113.
5. BODOR, N.: *Novel approaches for the design of membrane transport properties of drug* în *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., N.B. Roche), APA, Washington (1977) 98–135.
6. BUNDGAARD, H. şi LARSEN, C.: *Pro-drugs as drug delivery systems II. Open ring ester as novel pro-drug candidates for trimethadione*, Arch. Pharm. Chemi, Sci. Edn., *7* (1979) 41–50.
7. CROUNSE, N. N.: *Isolation and identification of a metabolite of chlorguanide*, J. Org. Chem., *16* (1951) 492–500.
8. DITTERT, L. W., GRIFFIN, W. O., LA PIANA, I. C., SHAINFELD, F. J. şi DOLUISIO, J. T.: *Pharmacokinetic interpretation of penicillin levels in serum and urine after intravenous administration*, Antimicrob. Ag. Chemother. (1969) 12–28.
9. EISNER, V. şi KUTHAN, J.: *The chemistry of dihydropyridines*, Chem. Rev., *72* (1972) 1–42.
10. ELSLAGER, E. F.: *Progress in malaria chemotherapy*, în *Progress in drug research* (Ed., E. Jucker), Birkhäuser Verlag, Basel, *13* (1969) 171–216.
11. HANSCH, C.: *Enzyme study as a source of strategy in drug design*, Adv. Pharmacol. Chemother., *13* (1975) 45–81.
12. HARPER, N. J.: *Drug latentiation in drug research*, în *Progress in drug research* (Ed., E. Jucker), Birkhäuser Verlag, Basel, *4* (1962) 221–294.
13. HOLYSZ, R. P. şi STAVELY, H. E.: *Carboxy derivatives of benzylpenicillin*, J. Am. Chem. Soc., *72* (1950) 4760–4763.
14. KUPCHAU, S.M., CASY, A.F. şi SWINTOSKY, J. V.: *Drug latentiation. Synthesis and preliminary evaluation of testosterone derivatives*, J. Pharm. Sci., *54* (1965) 514–524.
15. LEUCUŢA, S. şi POP, R.: *Farmacocinetica*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1981).
16. MOROZOWICH, W., CHO, M. J. şi KEZDY, F. J.: *Application of physical organic principles to prodrug design*, în *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E.B. Roche), APA, Washington (1977) 344–391.

17. NAGASAWA, H. T.: *Prodrugs of L -cystein as liver protective agents. 2(RS)-Methylthiazolidine-4-(R)-carboxylic acid, a latent cysteine,* J. Med. Chem., *25* (1982) 489.
18. NOTARI, E. R.: *Structural effects in pharmacokinetics and drug response,* Acta Pharm. Suec., *11* (1974) 633—635.
19. NOTARI, E. R.: *Alteration of pharmacokinetics through structural modification,* în *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E.B. Roche) APA, Washington (1977) 68—98.
20. POP, S., CUPARENCU, B., BÂRZU, T., KORY, M. și SAFTA, L.: *Receptorii farmacologici,* Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1977).
21. ROBERT, A. și YANKEE, E. W.: *Gastric antisecretory effect of 15(R)-15-Methyl-PGE$_2$ methylester and 15(S)-15-Methyl-PGE$_2$ methylester,* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *148* (1975) 1155—1158.
22. ROSENBLATT, J. E., KIND, C. A., BRODIE, J. L. și KIRBY, W. N. M.: *Mechanism responsable for the blood level differences in isoxazolyl penicillins,* Arch. Intern. Med., *121* (1968) 345—348.
23. SIMITI, I. și SCHWARTZ, I.: *Structură chimică-activitate biologică,* Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1974).
24. SINKULA, A. A. și YALKOWSKY, S. H.: *Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: Prodrugs,* J. Pharm. Sci., *64* (1975) 181—205.
25. SOLO, A. J., BEJBA, N., HEBBORN, P. și MAY, M.: *Synthesis and biological activity of some ethers of testosterone. Implications concerning the biological activity of esters of testosterone,* J. Med. Chem., *18* (1975) 165—168.
26. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overview and definition,* în *Pro-drugs as novel drug delivery systems,* (Ed., T. Higuchi și V. Stella), ACS Symposium series, *14,* Washington (1975) 1—116.
27. YALKOWSKY, H. S. și MOROZOWICH, W.: *A physical chemical basis for the design of orally active prodrugs,* în *Drug design* (Ed., E. J. Ariens), vol. IX., Academic Press (1980) 122—185.
28. WELLS, P.R.: *Linear free energy relationships,* Academic Press, New York (1968) 12—13.

3. BARIERE ALE DISPONIBILITĂȚII SUBSTANȚEI MEDICAMENTOASE ÎN BIOFAZĂ

Medicamentele administrate oral sau pe altă cale absorbtivă sînt implicate de la locul administrării și pînă la locul „țintă" într-o secvență complexă de procese în care se pot distinge 3 etape principale: etapa farmaceutică, farmacocinetică și farmacodinamică (Schema 3.1).



Schema 3.1 : Dinamica medicamentului administrat oral sau pe altă cale absorbtivă (după ARIËNS [1]).

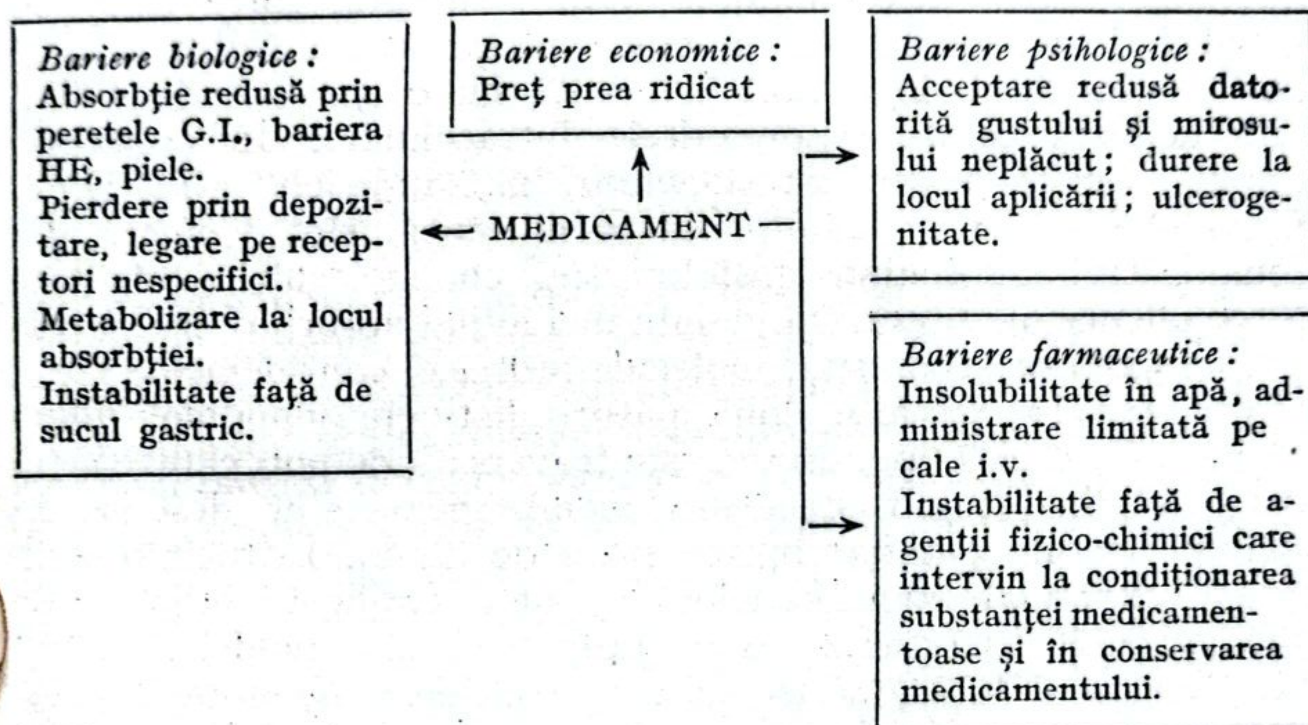
Etapa farmaceutică include procesele de dezintegrare și de cedare a principiului activ care decurg dependent de natura formulării și a formei farmaceutice, de proprietățile fizico-chimice ale substanței active și de caracteristicile locului de administrare (pH, enzime, conținut gastrointestinal). Ea condiționează biodisponibilitatea sistemică.

Etapa farmacocinetică a substanței active cuprinde absorbția, distribuția, legarea de anumiți componenți plasmatici și tisulari, metabolizarea și excreția. Procesele complexe din această fază determină biodisponibilitatea și vehicularea substanței active în biofază.

Etapa farmacodinamică de interacțiune cu receptorul este etapa finală de răspuns, etapa efectului farmacologic.

Traversarea acestor etape implică o serie de bariere impuse de calea de administrare și de vehiculare la compartimentul „țintă". Ele sînt grupate după natura lor în bariere farmaceutice, psihologice și biologice. Depășirea acestor bariere este dependentă

de proprietățile fizico-chimice și biochimice ale substanței medicamentoase care trebuie să corespundă cerințelor pentru condiționare într-o anumită formă farmaceutică adecvată (să depășească barierele farmaceutice), să fie acceptată de bolnav (să depășească barierele psihologice) și să poată ajunge în concentrație optimă la compartimentul țintă (să depășească barierele biologice). Alături de aceste bariere se poate considera, nu în ultimul rînd, bariera economică, medicamentul fiind destinat unei distribuții largi ,la dispoziția oricărui bolnav (Schema 3.2).



Shcmea 3.2: Barierele impuse de calea de administrare și vehiculare la compartimentul „țintă" (după STELLA [12])

Optimizarea proprietăților organoleptice și fizico-chimice implicate în farmacocinetica substanței medicamentoase necesită atît cunoașterea aprofundată a acestor proprietăți și a posibilităților de modulare (condiționate chimic, biologic, economic) cît și cunoașterea structurii și comportamentului barierelor biologice în relație cu substanța medicamentoasă. În continuare vom prezenta succint barierele biologice.

3.1. BARIERE BIOLOGICE

În cadrul barierelor biologice se includ membranele celulare, capilarele sanguine, peretele gastrointestinal, ficatul, plămînul, bariera hematoencefalică, placentară.

3.1.1. MEMBRANELE CELULARE

Traversarea membranelor celulare în cadrul organismului, considerat ca un sistem multicompartimentat, este un fenomen cheie pentru întregul ciclu farmacocinetic. Cunoașterea structurii și funcționalității membranelor prezintă o importanță dublă, ele constituind puncte obligatorii de pasaj în vehicularea substanțelor medicamentoase și, pentru unele dintre ele, sediul interacțiunii prin care își manifestă efectul.

Membranele celulare sînt considerate ca un mozaic de „unități funcționale" deosebindu-se prin structură, forță selectivă și specializare. Structura biologică membranară fundamentală este reprezentată de o fază limitantă cu o grosime de 100 Å care acoperă celula și organitele intracelulare. În concepția actuală, bazată pe ipoteza modelului în „sandwich" a lui DAVSON-DANIELLI se admite că membranele sînt formate din două pături moleculare fosfolipidice, cu moleculele orientate perpendicular pe suprafața membranei avînd absorbite pe ambele fețe, la exterior și interior, molecule proteice, considerate de unii autori [cit. 14] ca alte două pături distincte monomoleculare de natură proteică. Membrana este traversată de pori care conțin apă. Detalii privind structura membranelor sînt descrise în volume apărute anterior în această serie [2, 8]. Întrucît o serie de proprietăți ale membranelor nu pot fi explicate satisfăcător prin modelul „sandwich" s-au propus și alte modele. Astfel SINGER și NICHOLSON [cit. 6] consideră membrana celulară ca un strat fosfolipidic fluid cu proteine globulare parțial sau complet înglobate în matricea fosfolipidică.

Traversarea acestui mozaic de suprafețe lipidoproteice se poate face prin difuziune simplă dintr-un compartiment cu concentrație mai mare în altul cu concentrație mai mică, transport activ, transport facilitat, pinocitoză. Moleculele liposolubile difuzează liber prin structura membranei în funcție de coeficientul de partiție (CP). Pentru ioni, membranele au o permeabilitate selectivă, lăsînd să treacă speciile neionizate, liposolubile. Deoarece proporția formelor ionizate și neionizate depinde de constanta de disociere (pK_a) și de pH-ul mediului fiziologic, capacitatea de traversare a substanțelor medicamentoase, electroliți slabi, va fi dominată de acești doi parametri. Moleculele hidrosolubile și ionii de dimensiuni mici pot traversa membrana prin porii apoși a căror dimensiune nu depășește 10 Å. Moleculele mai mari care nu pot traversa membranele sînt transportate de forme de transport specializate prin formarea de complecși între molecula substanței medicamentoase și trans-

portor, acesta circulînd în forma legată într-o direcţie şi liber în cealaltă direcţie în cadrul unui proces ciclic. Sistemul activ de transport poate funcţiona împotriva gradientului de concentraţie sau de potenţial electric necesitînd energie. Cînd transportul se face în sensul gradientului de concentraţie şi nu necesită consum de energie se numeşte transport facilitat. O altă cale de transport activ mai rar întîlnită este pinocitoza care constă în înglobarea de către celule a unor particule solide sau molecule mai mari în soluţie. Particula sau picătura este înconjurată de o porţiune de membrană formînd o veziculă care apoi se detaşează în citoplasmă.

3.1.2. CAPILARELE SANGUINE

Viteza pătrunderii substanţei medicamentoase din sînge în diferitele ţesuturi depinde de vitezele relative ale circulaţiei prin capilare şi de permeabilitatea capilarelor pentru moleculele substanţei medicamentoase. Structura capilarelor este compusă dintr-un mozaic de celule care se angrenează cu spaţii corespunzătoare porilor intercelulari, cu un diametru de 60 Å şi o suprafaţă totală de 2% din peretele capilar. În plus, se constată un sistem de vezicule de transport între cele două feţe prin procesul de pinocitoză. Viteza de traversare din capilare în ţesuturi a substanţelor medicamentoase depinde de proprietăţile moleculei: liposolubilitatea, dimensiunea, starea de agregare, legarea de proteine. Moleculele liposolubile trec foarte repede difuzînd prin întreaga suprafaţă reprezentată de membrana celulelor endoteliale. Moleculele hidrosolubile, relativ mici, traversează membrana capilară, în principal, prin porii intercelulari. Viteza lor de traversare este aproape independentă de presiunea de perfuzie, dar direct proporţională cu gradientul de concentraţie prin capilar. Moleculele mici sau de dimensiuni medii trec uşor spre lichidul interstiţial cu excepţia celor legate de proteine. Macromoleculele trec lent şi foarte limitat peretele capilar, fiind probabil transportate prin pinocitoză. Mecanismul de traversare a proteinelor nu este suficient de clarificat, transportul prin pinocitoză neputînd explica satisfăcător viteza lor de pasaj transcapilar.

Membranele capilare diferă în privinţa caracteristicelor de permeabilitate de membranele celulare. Toate capilarele, cu excepţia celor din sistemul nervos central (SNC), permit trecerea substanţelor medicamentoase relativ mai uşor decît mem-

branele celulare [cit. 6]. O serie de substanțe endogene (histamina, estrogenii) și exogene (medicamentele) pot modifica permeabilitatea membranei capilare.

3.1.3. BARIERA GASTROINTESTINALĂ

În cazul administrării medicamentelor pe cale orală, substanța activă din tubul digestiv pînă în circulația arterială, care asigură transportul lor la organe și țesuturi, trebuie să treacă prin peretele intestinal, prin ficat, inimă, plămîn, organe, care reprezintă, în măsură variată, „bariere" naturale în procesul de absorbție și distribuție a medicamentelor. Aceste bariere pot fi considerate ca locuri de „pierdere" prin condiționarea absorbției în sînge, metabolizării și/sau eliminării, influențînd cu pondere diferită biodisponibilitatea medicamentelor administrate oral.

Bariera gastrointestinală are o structură complexă conținînd lipide, lipoproteine, proteine, polizaharide. Ea se comportă ca o membrană semipermeabilă. Principiile care guvernează absorbția substanțelor medicamentoase din lumenul gastrointestinal sînt aceleași ca și pentru pasajul medicamentelor prin membranele biologice. În general, lipofilicitatea ridicată, gradul redus de ionizare, dimensiunile mici atomice sau moleculare ale substanțelor hidrosolubile favorizează absorbția. Aceasta are loc pe tot tractul gastrointestinal dar proprietățile chimice ale substanțelor medicamentoase, în special, constanta de disociere, pentru electroliți, determină dacă absorbția se va produce în mediul gastric sau cel intestinal. În stomac, la pH-ul sucului gastric puternic acid (pH- = 1) se absorb acizii slabi iar bazele se acumulează prin mecanismul captării de ioni *(ion trapping)* La nivelul intestinului subțire, în porțiunea proximală se absorb bine acizii cu $pK_a > 3$ și bazele slabe cu $pK_a < 8$ deoarece sînt în parte nedisociate la pH-ul 6,6 al conținutului intestinal și de 5,3 de la suprafața mucoasei. Moleculele polare de aminoacizi, glucide, baze purinice și pirimidinice, vitamine și macromolecule, pentru traversarea barierei gastrointestinale, necesită intervenția unor mecanisme specializate de transport activ, un aport de energie [cit. 14]. Absorbția gastrică este favorizată de un stomac gol cînd substanța nediluată de conținutul gastric va avea acces la mucoasă. Suprafața mare realizată de vilozitățile intestinale, prezența bilei și irigația sanguină bogată favorizează absorbția intestinală. Tulburări de tranzit, stări patolo-

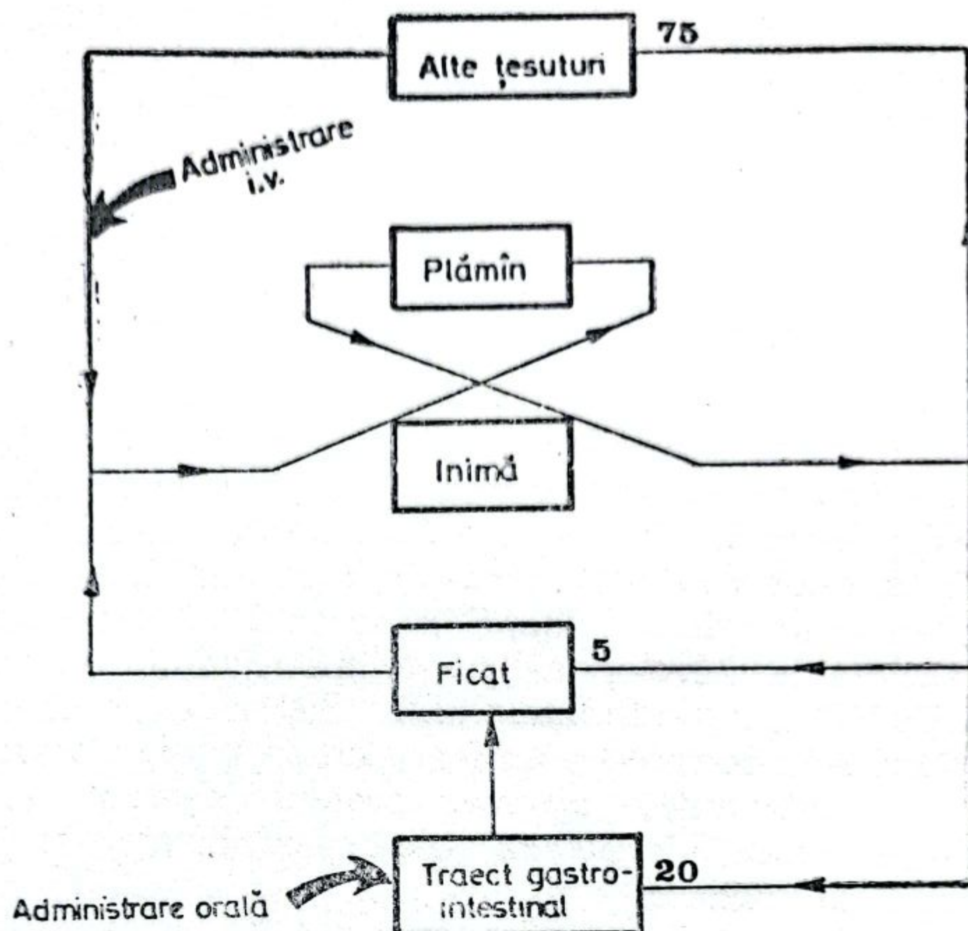
gice de malabsorbţie, de deficit enzimatic, de modificări ale florei intestinale precum şi interacţiuni medicamentoase cu alimentele pot influenţa negativ absorbţia din tubul digestiv 4, 5, 10.

3.1.4. EFECTUL PRIMULUI PASAJ

Efectul primului pasaj include fenomenele de metabolizare a substanţelor care au loc înaintea pătrunderii în circulaţia generală. Deşi principalul loc de metabolizare al compuşilor străini şi al substanţelor medicamentoase s-a dovedit ficatul, pe lîngă acesta s-au evidenţiat şi locuri semnificative de metabolizare extrahepatică, la nivelul căilor de pătrundere în organism: piele, plămîni, mucoasă intestinală. Sistemele enzimatice din aceste locuri s-au format ca mijloace de protecţie ale organismului faţă de substanţele nocive. Aceleaşi sisteme enzimatice, prin bioinactivare, limitează biodisponibilitatea unor substanţe medicamentoase.

Impactul posibil al metabolismului în timpul absorbţiei substanţelor medicamentoase din intestin este redat în schema 3.3, în care se prezintă poziţia anatomică a organelor implicate în metabolizarea substanţelor medicamentoase, circulaţia sîngelui şi procentul de sînge din debitul cardiac care revine fiecărui organ.

Din schema **3.3** se observă că, dacă un medicament se administrează i.v. el este vehiculat spre cord de unde se distribuie în diferitele organe şi ţesuturi, în funcţie de cota pe care organele şi ţesuturile respective o primesc din debitul cardiac. De exemplu, ficatul primeşte 25% din debitul cardiac (5% pe calea arterei hepatice şi 20% pe calea venei porte hepatice) /7/. Cînd medicamentul se administrează pe cale orală, întreaga doză va traversa atît peretele intestinal cît şi ficatul înainte de a fi distribuită la nivelul ţesuturilor. În timpul fazei de absorbţie, concentraţia substanţei medicamentoase din intestin şi ficat va fi mult mai mare decît dacă aceeaşi doză ar fi administrată i.v. Dacă substanţa medicamentoasă administrată pe cale orală posedă o afinitate puternică pentru enzimele de metabolizare din intestin şi ficat, va avea loc, în timpul acestui prim parcurs, o metabolizare apreciabilă la nivelul acestor organe. Fenomenul respectiv s-a denumit „efectul primului pasaj" (*first pass effect*).



Schema 3.3: Reprezentarea schematică a irigaţiei sanguine la anumite ţesuturi implicate în biotransformările primului pasaj (după HOUSTON [7]). Săgeţile indică direcţia circulaţiei sîngelui iar cifrele procentul care revine din debitul cardiac.

În tabelul 3.1 se redau cîteva substanţe medicamentoase la care efectul primului pasaj este semnificativ.

Contribuţia mucoasei intestinale la biotransformarea substanţelor medicamentoase în timpul primului pasaj depinde de reacţiile biochimice particulare implicate.

Se cunoaşte, că procesul de biotransformare a substanţelor medicamentoase în ficat cuprinde două faze. În prima fază, compuşii nepolari sînt transformaţi în compuşi polari prin reacţii de oxidare, reducere şi hidroliză. În a doua fază, grupările polare se conjugă, în vederea eliminării, cu substrate endogene ca acid glucuronic, acetat activ, sulfat activ, glutation redus, S-adenozilmetionină [2, 4, 14].

Din cadrul acestor reacţii s-a dovedit că reacţiile hidrolitice şi cele de conjugare au loc în intestin într-o măsură comparabilă cu cele din ficat. Potenţialul oxidativ al enzimelor intestinale este însă numai de 10% din cel al enzimelor hepatice [7, 11].

Tabelul 3.1

Medicamente care suferă efectul primului pasaj de eliminare presistemică (adaptat după ROUTLEDGE[11])

Denumirea	Modelul biologic	Locul principal de bioinactivare	Observații
Aspirină	om	intestin, ficat	
Clorpromazină	om		
	cîine		
	şobolan		
Estradiol	om		metabolizare în ansă jejunală umană *in vivo*
Imipramină	om	ficat	
Isoproterenol	om	intestin, ficat	
	cîine	,, ,,	
Levodopa	om		
	cîine	intestin	
	şobolan	,,	
Xilină	om	ficat	
Metildigoxină	om	intestin	
Morfină	om		
Nalorfină	şobolan	intestin, ficat	
Oxifenilbutazonă (fosfat)	cîine	ficat	
Papaverină	om	ficat	
Propranolol	om	ficat	
Proscilaridină	om	intestin	
Chinidină	om		
Salicilamidă	om		
Trifluoperazină	cîine	intestin, ficat	
	şobolan	ficat	

Gradul efectului primului pasaj prin ficat se defineşte prin raportul extracţiei hepatice (ε) care este egal cu raportul *clearance*-ului (Q_{CL}) substanţei faţă de viteza perfuziei sanguine hepatice (Q).

$$\varepsilon = \frac{Q_{CL}}{Q} \qquad \text{ec. 3.1.}$$

Efectul primului pasaj scade biodisponibilitatea substanţelor medicamentoase. Reducerea efectului primului pasaj prin creşterea stabilităţii substanţelor medicamentoase faţă de metabolizare s-a încercat cu rezultate satisfăcătoare (cap. 6.2.2).

Biodisponibilitatea sistemică (F) a unei substanţe medicamentoase absorbite şi care suferă numai *clearance* hepatic poate fi exprimată astfel:

$$F = 1 - \frac{Q_{CL}}{Q} \qquad \text{ec. 3.2}$$

În cazul unui *clearance* constant, o creştere a vitezei de perfuzie hepatică (Q) va duce la creşterea fracţiunii dozei absorbite în circulaţie. Efectul primului pasaj va fi deosebit de marcat în cazul compuşilor cu *clearance* egal sau mai mare decît valoarea lui Q[15].

3.1.5. BARIERELE HEMATOTISULARE.

În procesul difuziunii substanţelor medicamentoase în organism intervin barierele hematotisulare dintre care cele mai importante sînt bariera hematoencefalică şi cea placentară.

3.1.5.1. BARIERA HEMATOENCEFALICĂ (*BHE*).

O substanţă medicamentoasă poate avea acces la SNC pe două căi: circulaţia capilară şi lichidul cefalorahidian (LCR). Aceste două căi constituie două bariere distincte şi anume bariera sînge-LCR şi bariera sînge-creier, ultima fiind adevărata *BHE* [15]. Ele se deosebesc una de cealaltă, gradul de permeabilitate pentru substanţele medicamentoase fiind diferit. Bariera hematoencefalică se compune din capilarele terminale în ţesutul nervos. Capilarele cerebrale se deosebesc de capilarele altor teritorii (ficat, glomerul, musculatură striată) avînd o permeabilitate mult mai scăzută, faţă de o serie de compuşi hidrosolubili. Structura capilarelor cerebrale se caracterizează printr-un endoteliu lipsit de pori vizibili, o membrană bazală, omogenă, relativ densă de 300—500 Å grosime. Aproximativ 85% din suprafaţa externă a capilarelor este înconjurată de o teacă formată din ţesut conjuctiv astrocitar, aderentă de membrana bazală. O substanţă medicamentoasă care părăseşte capilarul în SNC va trebui, în consecinţă, să traverseze nu numai endoteliul capilar ci şi membranele celulelor gliale pentru a ajunge în lichidul interstiţial. Acesta, la rîndul său, prezintă diferenţe mari faţă de lichidul interstiţial din alte teritorii atît prin lipsa aproape completă a proteinelor cît şi prin compoziţia sa ionică. Se poate considera, în general, că permeabilitatea barierei capilare cerebrale este cea a unei bariere bogate în lipide, lipsită de pori, care lasă să treacă uşor compuşii liposolubili (narcotice volatile, tiopental), greu sau deloc compuşii ionizaţi (compuşii de amoniu cuaternar, adrenalina, salicilaţii). Legarea de proteine reduce capacitatea de traversare. Bariera prezintă însă discontinuităţi în unele regiuni ale creierului ca, de exemplu, în *area postrema* (din ventriculul al IV-lea conţinînd chemoceptorul ţintă pentru

vomă — un loc important de acţiune al medicamentelor) şi lobul posterior al hipofizei unde pătrunderea substanţelor se face mai uşor. Nu se ştie dacă această discontinuitate se datoreşte unei irigaţii deosebit de bogate sau unei permeabilităţi mai crescute a capilarelor din aceste teritorii. Consecinţa vitezei extrem de scăzute a pătrunderii compuşilor medicamentoşi hidrosolubili şi ionizaţi în SNC este aceea că, în urma administrării sistemice, acestea nu ating concentraţii eficiente în SNC şi, deci, administrarea lor cu scopul obţinerii de efecte la nivelul SNC este inutilă. De exemplu, penicilina hidrosolubilă, ionizată puternic la pH-ul plasmatic şi care se elimină activ din LCR la nivelul plexului coroid, nu realizează concentraţii eficiente în meningite sau sifilis la nivelul SNC în ciuda eficienţei sale antibacteriene şi antitreponemice sistemice. Atropina, în schimb, întruneşte toate condiţiile pătrunderii uşoare prin bariera hematoencefalică, sulfatul de metil-atropină, în schimb, fiind un derivat cuaternar, nu pătrunde. Compuşii organofosforici penetrează uşor prin bariera hematoencefalică.

Compuşii care nu pătrund prin bariera hematoencefalică în urma administrării sistemice, dacă sînt aplicaţi direct pe ţesutul nervos sau în LRC pot avea efecte contrare celor periferice. De exemplu, penicilina aplicată direct pe măduvă sau creier produce convulsii, ca şi tubocurarina [6]. LCR se formează în plexul coroid printr-un proces de secreţie activă [14]. Bariera sînge-LCR constă din celule epiteliale care căptuşesc plexul coroid. LCR circulă prin sistemul cerebroventricular scăldînd suprafeţele creierului, măduvei, drenîndu-se în final în sinusurile venoase, în vilozităţile arahnoide. Substanţele medicamentoase pot pătrunde în LCR pe calea plexului coroid sau prin difuziune prin capilare în spaţiul interstiţial. Ele pot părăsi LCR prin difuzare la nivelul sinusurilor venoase, difuzare înapoi în capilare, absorbţie la nivelul plexului coroid sau difuziune în celulele neuronale.

Factorii care determină trecerea substanţelor medicamentoase în LCR sînt legarea de proteinele plasmatice, gradul de ionizare, coeficientul de partiţie. Astfel, unii compuşi, ca tiopentalul, pătrund în LCR foarte rapid datorită procentului crescut al formei neionizate la pH-ul plasmatic şi coeficientului de partiţie foarte ridicat. Barbitalul, deşi fracţiunea sa neionizată este egală cu cea a tiopentalului, avînd un coeficient de partiţie mult mai scăzut, penetrează mai greu. Acidul salicilic este în mare parte legat de proteinele plasmatice iar fracţiunea plasmatică este aproape complet ionizată ; ar fi de aşteptat să nu pătrundă în LCR, dar avînd coeficientul de partiţie al formei neionizate

crescut, este posibilă pătrunderea sa în LCR cu o viteză măsurabilă [6].

Un factor important care influenţează concentraţia substanţelor medicamentoase în LCR şi creier este inflamaţia [9, 15]. S-a constatat că puţine antibiotice sînt capabile să pătrundă în LCR în concentraţii terapeutice, iar în creier ele pătrund şi mai greu. Există însă unele substanţe care pătrund mai uşor în creier şi mai greu în LCR fapt ilustrat de cefalotină. Nu este deci posibilă extrapolarea datelor farmacocinetice obţinute în LCR la ţesutul cerebral şi invers. Penetrabilitatea antibioticelor în LCR este mărită în cazul infecţiilor. Pentru *BHE*, ea pare crescută doar în inflamaţii acute şi redusă în condiţiile formării capsulei de fibrină în jurul abcesului.

În consecinţă, în faza de convalescenţă, pentru tratamentul unui focar infecţios localizat în LCR, cît şi în cazul abcesului cerebral sînt necesare doze mai mari [9].

3.1.5.2. BARIERA PLACENTARĂ

Pentru studii de biodisponibilitate, bariera placentară interesează în măsura în care permite trecerea substanţelor medicamentoase de la mamă la făt. Traversarea acestei bariere este influenţată de factori ca: liposolubilitatea, gradul redus de ionizare, care favorizează traversarea. La aceştia, se mai adaugă viteza mare a debitului sanguin matern şi fetal, intensitatea contracţiilor uterine şi unele mecanisme speciale de transport. Fătul posedă foarte punţine enzime de metabolizare a medicamentelor. Revenirea substanţelor medicamentoase nemetabolizate de la făt la mamă se face cu uşurinţă conform aceloraşi legi ca şi pentru procesul de străbatere a barierei în sens mamă — făt. Compuşii care trec această barieră pot influenţa morfogeneza fătului, în special cei teratogeni. Detalii privind farmacocinetica trecerii transplacentare sînt redate de GOLDSTEIN şi colab. [6].

BIBLIOGRAFIE

1. ARIËNS, E. J.: *Drug levels in the target tissue and effect*, Clin. Pharmacol. Therap., *16* (1974) 155—175.
2. BEDELEANU, D. şi KORY, M.: *Metabolismul medicamentelor*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1976).
3. CHABRA, R. S.: *Intestinal absorption and metabolism of xenobiotics. Environmental Health Perspectives, 33* (1979) 61—69.

4. CUPARENCU, B., ŢICŞA, I., SAFTA, L., CSUTAK, V., BÂRZU, T. şi ŞANDOR, V.: *Farmacologie pentru medici*, Vol. I, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1977).
5. DOBRESCU, D.: *Farmacodinamie*, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti (1978).
6. GOLDSTEIN, A., ARONOV, L. şi KALMAN, S. M.: *Principles of drug action : The basis of pharmacology*, Ed. II, John Wiley and Sons, New York, London, Sydney, Toronto (1974).
7. HOUSTON, S. B.: *Metabolism during absorbtion*, Pharmacy International, *2* (1981) 37–40.
8. LEUCUŢA, S.: *Introducere în biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1975).
9. NORRBY, R.: *Pharmacokinetic aspects on the treatment of infections in the central nervous system*, J. Antimicrob. Chemother., *5* (1979) 630–632.
10. POP, S.: *Curs de farmacodinamie*, Partea generală, Litografia IMF, Cluj-Napoca (1970).
11. ROUTLEDGE, P.A. şi SHAND, D. G.: *Presystemic drug elimination*, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., *19* (1979) 447–469.
12. STELLA, V.: *Pro-drugs : An overview and definition*, in *Pro-drugs as novel drug delivery systems* (Ed., T. Higuchi şi V. Stella) ACS. Symposium, series 14, Washington (1975) 1–116.
13. STROESCU, V.: *Farmacologie clinică*, ed. II-a, Ed. medicală, Bucureşti (1977).
14. VOICU, V. şi OLINESCU, R.: *Mecanisme enzimatice în farmacodinamie*, Ed. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti (1977).
15. WILKINSON, G. R.: *Pharmacokinetics of drug disposition : Haemodynamic considerations*, Ann. Rev. Pharmacol., *15* (1975) 11–29.

4. MODULAREA STRUCTURII CHIMICE PENTRU DEPĂŞIREA BARIERELOR PSIHOLOGICE

Problema cooperării bolnavului reprezintă una dintre cele mai importante aspecte implicate în asigurarea eficienţei tratamentului medicamentos. Gustul amar, neplăcut, ulcerogenitatea, iritabilitatea sau senzaţia de durere la administrarea parenterală sînt cauze frecvente de neacceptare a tratamentului, atît la adulţi cît mai ales la copii. În afara procedeelor farmaco-tehnice de înlăturare a dezavantajelor menţionate se remarcă în ultimul timp preocupări privind optimizarea substanţelor medicamentoase sub raportul acceptării psihologice, prin modulări ale structurii chimice.

4.1. **OPTIMIZAREA GUSTULUI**

Preocupările pentru optimizarea gustului au vizat două aspecte mai importante: prospectarea unor edulcoranţi necalorigeni superiori şi înlăturarea gustului amar al unor substanţe medicamentoase, destinate uzului oral.

4.1.1. RELAŢIA STRUCTURA-GUST

Gustul reprezintă o combinaţie complexă de senzaţii, incluzînd simţul gustativ, olfactiv, tactil şi răspunsul la stimulii de temperatură: rece sau cald. În prezent, se apreciază că există patru senzaţii gustative fundamentale: dulce, sărat, acru şi amar, celelalte, iute şi arzător, fiind considerate combinaţii ale celor patru gusturi fundamentale [39].

Încercările de a corela gustul substanţelor cu structura datează încă din 1905, cînd STERNBERG [cit. 46] menţionează prezenţa particulară a unor atomi sau grupe de atomi responsabile de existenţa proprietăţilor sapide: dulcigenice (polioli, aminoacizi), amarogenice (derivaţi polinitroaromatici, acizi nitrosul-

fonici) acidogenice (acizi carboxilici și sulfonici). La aceste constatări se adaugă faptul că grupările menționate: OH, NO_2, NH_2 etc. singure nu sînt suficiente pentru a imprima calitățile sapide, ele trebuie să fie combinate într-un mănunchi de grupe funcționale, o constelație moleculară favorabilă definită grupă sapoforică [8].

Pornind de la observația că în seria omoloagă a derivaților polihidroxilici are loc o modificare a proprietăților gustative [8] de la dulce (etilenglicol), prin puțin dulce (propilenglicol) la amar (hexametilenglicol) s-a stabilit că acest comportament se datorește următorilor doi factori:

— ascendența în seria omoloagă este însoțită de o scădere a hidrosolubilității compușilor, sub pragul de percepție a gustului și

— prezența grupărilor sapoforice devine semnificativă numai în cazul termenilor inferiori ai seriei și apare mai puțin semnificativă în cazul termenilor superiori [10.]

O atenție deosebită a fost acordată în special relației structură chimică-gust pentru substanțele sapide cu gust dulce și amar [8; 9; 10; 23; 29; 39; 46]. Interesul pentru studiul substanțelor dulci este motivat prin necesitatea crescîndă de edulcoranți hipocalorici și de observațiile din ultimii ani care au atras atenția asupra potențialului nociv al edulcoranților clasici: zaharina și ciclamatul [9; 23; 48].

Utilizarea largă a edulcoranților necalorigeni, adeseori comercializați sub forma unor preparate dietetice impune respectarea următoarelor condiții [10]: a. să posede un gust plăcut, pe cît posibil asemănător cu cel al zaharozei, care să nu fie însoțit de proprietăți sapide secundare; b. să posede proprietăți fizico-chimice avantajoase aplicării lor în elaborarea unor produse farmaceutice sau alimentare cum ar fi: solubilitatea satisfăcătoare în apă, stabilitatea termică sau față de agenții fizico-chimici; c. lipsa totală a efectelor nocive și d. obținerea lor la un cost de producție acceptabil, competitiv cu cel al altor edulcoranți deja oficializați.

Datorită faptului că nici unul dintre edulcoranții sintetici obținuți pînă în prezent nu corespunde deziderätelor menționate, prospectarea unor edulcoranți superiori rămîne în actualitate. În acest scop descifrarea unor legități a fost destul de dificilă, întrucît edulcoranții cunoscuți, descoperiți întîmplător, diferă foarte mult din punct de vedere chimic, făcînd parte din cca 30 de clase de substanțe [10]. Cîțiva compuși reprezentativi sînt prezentați în fig. 4.1[36].

În prospectarea unor molecule „dulci" au adus o contribuție substanțială SCHALLENBERGER și ACREE [36], care stu-

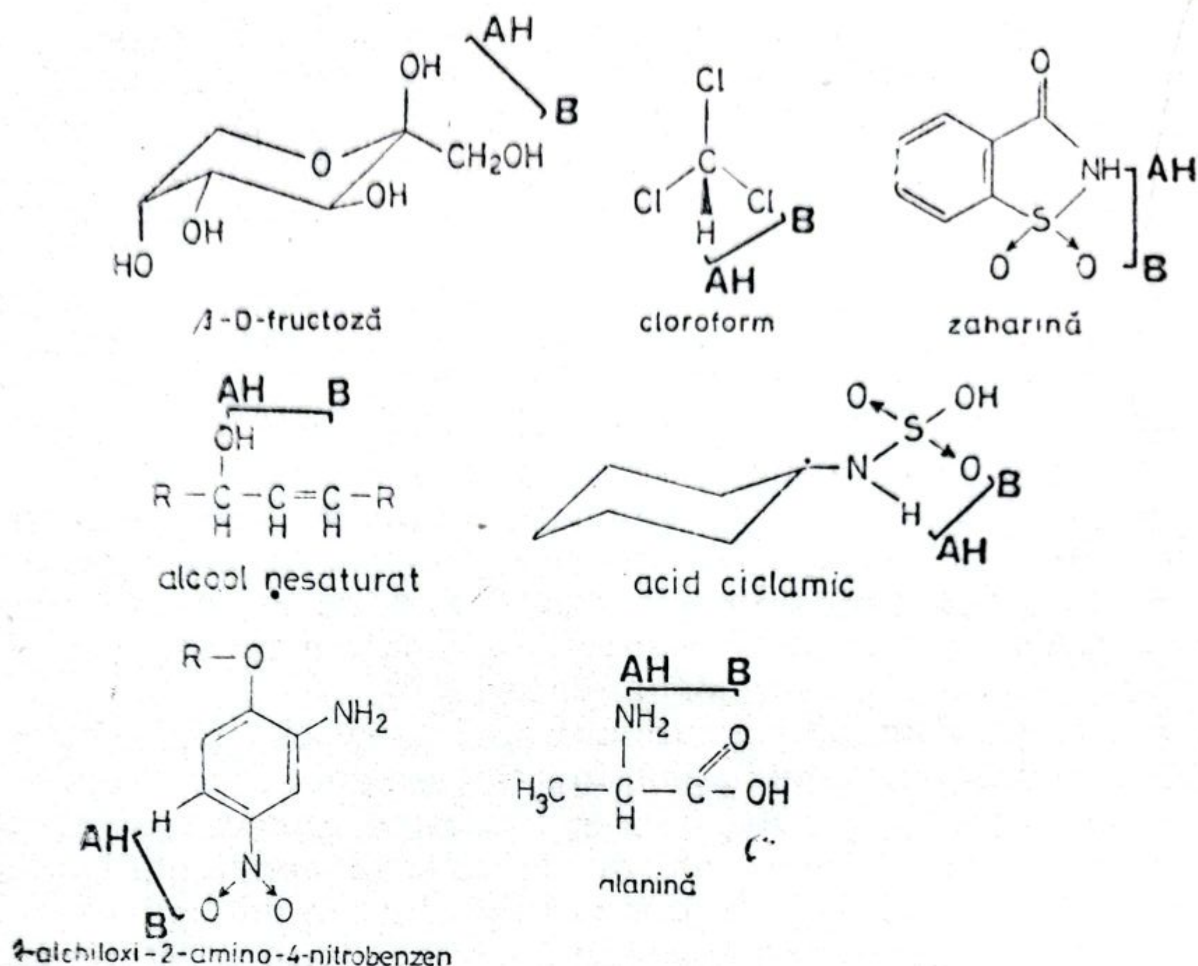


Fig. 4.1: Substanțe cu proprietăți sapide dulci (după SCHALLENBERGER și ACREE [36])

diind substanțe cu gust dulce, aparținînd unor clase chimice foarte diferite prezentate în fig. 4.1, au reușit să pună în evidență cîteva elemente structurale comune și anume existența unei grupări AH donoare de protoni și a unei grupări B acceptoare a protonului, situate la o distanță de 2,5—4 Å, distanță optimă pentru realizarea unei legături reversibile cu receptorul de gust, pe suprafața căruia apar la distanțele respective aceleași elemente structurale (fig. 4.2).

Această condiție structurală indispensabilă s-a dovedit totuși insuficientă, deoarece conferirea gustului dulce este tribu-

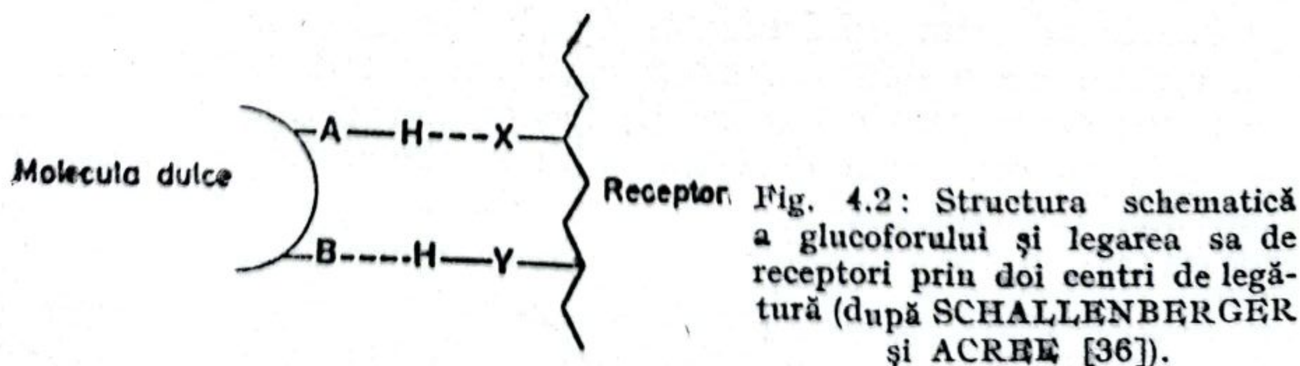


Fig. 4.2: Structura schematică a glucoforului și legarea sa de receptori prin doi centri de legătură (după SCHALLENBERGER și ACREE [36]).

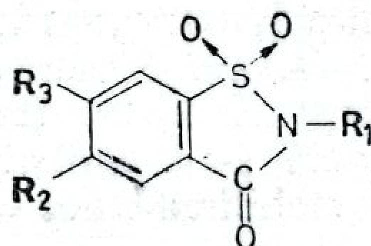
tară unor factori mai complecși, în care este implicată polaritatea moleculei, influența efectelor electronice și sterice.

Modulările structurale efectuate asupra moleculei de zaharină au condus la rezultate foarte interesante prezentate în tabelul 4.1. Din tabel reiese că substituirea hidrogenului imidic, cu alchili scurți (4. Ic—4. Ig) duce la compuși insipizi, fapt explicabil prin aceea că alchilarea anulează condiția structurală necesară imprimării gustului dulce (grupul AH din teoria lui SCHALLENBERGER). În cazul compușilor 4.Ih—4.In, deși hidrogenul imidic este conservat, gustul se menține sau dispare, în funcție de natura unor substituiri efectuate pe nucleul fenil. Este interesantă de relevat contribuția halogenilor, grefați în poziția 6, care în funcție de greutatea atomică modifică gustul moleculei părinte trecînd de la dulce prin dulce amar la net amar în cazul derivatului iodurat.

HAMOR /19/ încearcă să explice acest comportament al derivaților de zaharină prin efectele inductive și de rezonanță

Tabelul 4.1

Relația structură-gust în seria unor derivați ai zaharinei
(după HAMOR [19]).

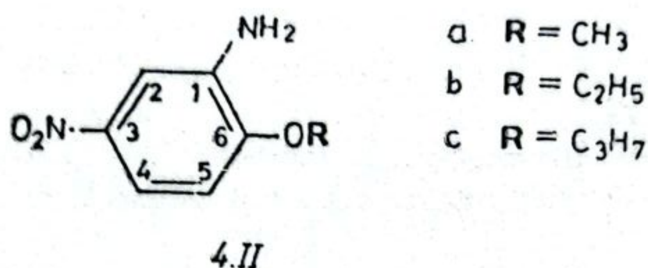


4.I

Compus	R_1	R_2	R_3	Gust
a	H	H	H	dulce
b	Na	H	H	dulce
c	CH_3	H	H	lipsit de gust
d	C_2H_5	H	H	lipsit de gust
e	C_2H_4Br	H	H	lipsit de gust
f	nC_3H_7	H	H	lipsit de gust
g	iC_3H_7	H	H	lipsit de gust
h	H	NO^2	H	amar
i	H	NH_2	H	lipsit de gust
j	H	H	NO_2	slab dulce urmat de amar
k	H	H	F	dulce
l	H	H	Cl	dulce, amar
m	H	H	Br	dulce, amar
n	H	H	I	amar

exercitate de substituenţii care modifică aciditatea relativă a zaharinei sau capacitatea de transformare a formei lactamice în forma lactimică, responsabilă de gustul dulce. Alte cercetări constînd în derivatizarea zaharinei la bază Mannich bioreversibilă, relevă menţinerea gustului dulce [49].

Studiile efectuate în seria unor o-alcoxi-m-nitroaniline (4.II) cu gust dulce au relevat dependenţa gustului dulce de lungimea catenei alchil şi calităţile deosebite ale derivatului n-propoxi (4.IIc) a cărui capacitate edulcorantă cu un indice de 4100 faţă de zaharoză, luată ca unitate, depăşeşte cu mult pe aceea a zaharinei de 200—700, sau a dulcinei, de 70—350 [46].



4.II

Studiile abordate de FERGUSON şi CHILDERS [15], în aceeaşi serie a m-nitroanilinelor substituite, relevă importanţa poziţiei substituentului pe nucleu. Prezenţa sa în poziţia orto faţă de gruparea aminică şi para faţă de gruparea nitro condiţionează gustul dulce. (4.III). Situarea în alte poziţii (4.IV) conduce la pierderea gustului dulce (tab. 4.2). Diferenţele de gust ale acestor izomeri s-au atribuit proprietăţilor fizicochimice. În vederea stabilirii unor parametri de corelare s-au ales: constanta de aciditate [27], constanta de hidrofobicitate [12] şi spectrele electronice [15].

Determinarea constantei de aciditate [27] în seria m-nitroanilinelor substituite relevă posibilitatea de corelare evidentă a gustului dulce cu acest parametru. Derivaţii o-substituiţi cu un pK_a mai scăzut decît al derivaţilor p-substituiţi manifestă gust dulce (tab. 4.2).

Corelări semnificative între gustul dulce, constanta de aciditate şi hidrofobicitatea moleculei (tab. 4.3) s-au stabilit prin utilizarea constantelor de substituent σ Hammett şi π Hansch pe baza următoarelor ecuaţii [12]:

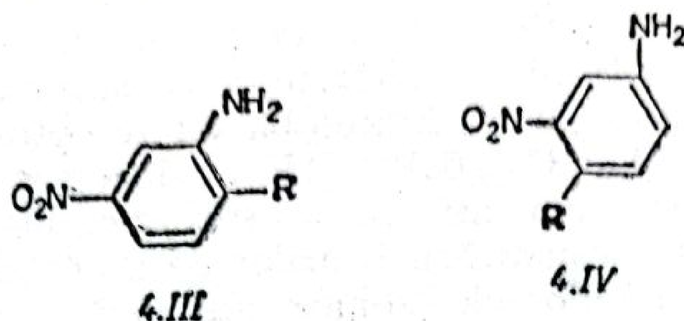
$\log RS = 1{,}214\ \pi + 1{,}970$ 0,766(r) 0,476(s) ec. 4.1

$\log RS = 1{,}610\ \pi - 1{,}831\ \sigma + 1{,}729$ 0,936(r) 0,282(s) ec. 4.2

$\log RS = 0{,}119\ \pi + 1{,}485\ \pi - 1{,}848\ \sigma + 1{,}742$
0,936(r) 0,3086(s) ec. 4.3

Tabelul 4.2

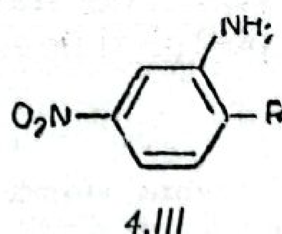
Relaţia dintre poziţia substituentului, valorile pK_a şi gustul unor m-nitroaniline substituite (adaptat după FERGUSON şi CHILDERS [15] şi LAWRENCE şi FERGUSON [27]).



R	pK_a	Gust dulce relativ (zaharoză = 1)	pK_a	Gust dulce relativ (zaharoză = 1)
H	2,54	40	3,36	insipid
OCH_3	2,49	167	2,86	insipid
CH_3	2,30	298	2,36	insipid
F	1,09	40	1,94	insipid
Cl	0,64	375	1,80	insipid
Br	0,52	715		

Tabelul 4.3

Corelarea intensităţii gustului dulce cu constanta de hidrofobicitate în seria m-nitroanilinelor substituite (după DEUTSCH şi HANSCH [12])



R	σ	π	log RS obs.	log RS calc.	Δ log RS
H	0	0	1,602	1,723	−0,127
OCH_3	−0,27	0,02	2,519	2,192	0,327
OC_2H_5	−0,24	0,48	3,146	2,942	0,205
OC_3H_7	−0,24	0,98	3,693	3,746	−0,047
Cl	−0,23	0,71	2,602	2,451	0,151
Br	−0,23	0,86	2,903	2,693	0,120
I	−0,28	1,20	3,097	3,149	0,052
CH_3	−0,17	0,56	2,519	2,942	0,424

RS = răspuns sapid
π = constanta de hidrofobicitate
σ = constanta Hammett
r = coeficient de corelare multiplă
s = deviația standard

Din examinarea tabelului 4.3 se desprinde importanța deosebită a constantei de hidrofobicitate, care sugerează implicarea unei suprafețe de legătură hidrofobă cu receptorul.

FERGUSON și CHILDERS [15] au încercat să stabilească de asemenea unele corelări ale acestor compuși cu spectrele electronice pe baza clasificării benzilor de absorbție din punctul de vedere al tranzițiilor electronice posibile în aceste molecule. Cu o semnificație deosebită se înscrie prima bandă primară situată la 280 nm care poate fi asociată cu rezonanța $\pi-\pi$ a nitroanilinelor. Această bandă este prezentată în cazul derivaților substituiți în poziția para față de gruparea nitro: ea lipsește sau e deplasată spre lungimi de undă mai joase, avînd totodată o intensitate mult mai scăzută în cazul derivaților substituiți în poziția orto față de gruparea nitro. Acest comportament se poate interpreta pe baza coplanarității necesare grupării nitrofenil de a participa la interacțiunile electronice responsabile pentru această bandă.

Implicații semnificative în legătură cu receptorul de gust prezintă configurația moleculei, stereospecificitatea sa (Tabelul 4.4) Studiile efectuate de KIER [23], în seria aminoacizilor, relevă prezența gustului dulce pentru reprezentanții seriei D spre deosebire de izomerii L care sînt lipsiți de gust sau amari cu excepția alaninei. Această constatare atestă insuficiența celor doi centri de legătură postulați de teoria AH/B a lui SCHAL-

Tabelul 4.4

Influența factorilor sterici asupra proprietăților sapide în seria aminoacizilor (după KIER [23])

Aminoacid	Izomer L	Izomer D	Aminoacid	Izomer L	Izomer D
Triptofan	amar	dulce	Izoleucina	fad	fad
Fenilalanina	amar	dulce	Lizina	fad	fad
Histamina	amar	dulce	Prolina	fad	fad
Tirozina	amar	dulce	Serina	fad	fad
Leucina	amar	dulce	Treonina	fad	fad
Alanina	dulce	amar	Valina	fad	fad
Arginina	fad	fad	Cisteina	sulfuros	sulfuros
Acid aspartic	fad	fad	Acid glutamic	specific	—
			Metionina	sulfuros	sulfuros

LENBERGER [36] şi necesitatea prezenţei unui al treilea centru de legătură, care potrivit calculelor se situează la o distanţă de 3,5 Å de A şi 5,5 Å de B (fig. 4.3). Această reprezentare a glucoforului a fost posibilă după prealabila precizare a conformaţiilor preferate ale unor aminoacizi: triptofan, fenilalanina, histidina şi leucina în care s-a considerat fixă poziţia grupării comune $H_2N-CH-COOH$. În această conformaţie moleculele de aminoacizi prezintă cîţiva centri deosebit de bogaţi în electroni susceptibili de a fi implicaţi într-un atac electrofil sau în formarea unor complecşi cu transfer de sarcină, capabili să participe la interacţiunea cu receptorul. Aceşti centri sînt reprezentaţi prin poziţia 2 a nucleului indolic [16] din structura triptofanului, poziţia orto de pe nucleul aromatic al fenilalaninei [11], poziţia 4 de pe nucleul imidazolic al histidinei şi una din grupările metil ale leucinei (fig. 4.4 şi fig. 4.5).

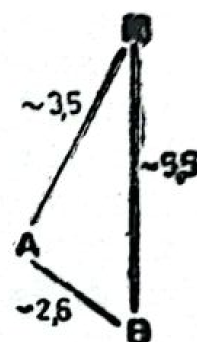
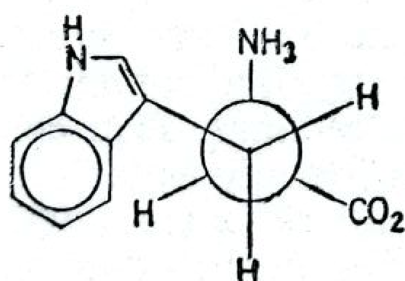
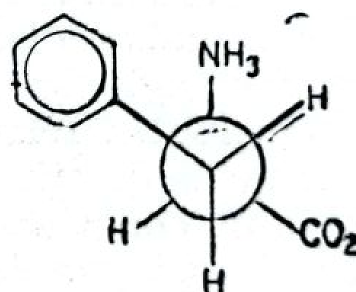
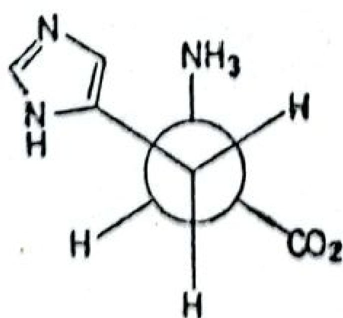


Fig. 4.3: Reprezentarea glucoforului prin trei centri activi (cit. KIER [23])







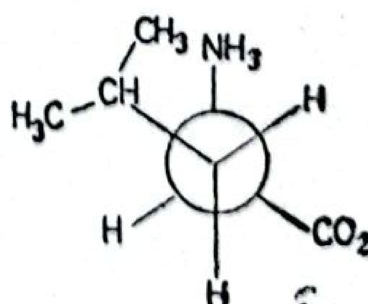


Fig. 4.4: Conformaţii preferate ale L-aminoacizilor cu gust dulce (cit. KIER [23]).

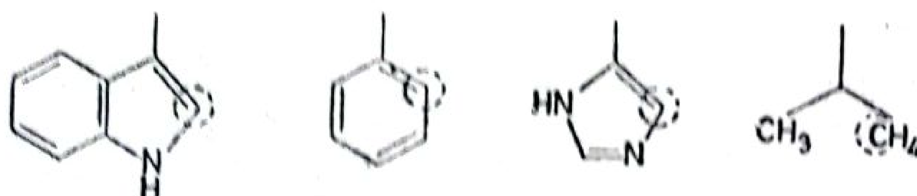


Fig. 4.5 : Centrii cu densitate electronică mărită din moleculele unor aminoacizi (cit. KIER [23]).

Izomerii L care nu pot corespunde acestor cerinţe structurale nu posedă gustul dulce.

Una dintre problemele ivite în cursul cercetărilor consacrate obţinerii edulcoranţilor sintetici a fost aceea a depistării existenţei simultane şi a unui gust amar, secundar, însoţitor. Coexistenţa gustului dulce şi amar la aceeaşi moleculă poate fi sesizată chiar şi în cazul zaharinei, la care prima senzaţie de intens dulce este urmată de perceperea ulterioară a unui gust amar. Această dualitate a gustului unei substanţe este legată de factorii structurali, în special de factorii stereospecifici. Ştiut fiind faptul că receptorii pentru gustul amar sau dulce sînt activaţi de factori structurali similari [45] nu apare exclusă posibilitatea ca molecule foarte asemănătoare sau chiar aceeaşi moleculă să genereze unul sau ambele tipuri de senzaţii.

În scopul *design*-ului unor molecule cu gust net, neechivoc, în ultimul timp s-au implicat unele metode de calcul, care au la bază analiza discriminatorie.

O aplicaţie a analizei discriminatorii a fost efectuată de KIER [24] asupra unor aldoxime (4.V) stabilind intensitatea gustului lor şi rata contribuţiei relative dulce-amar. Prin calcul s-a stabilit cea mai bună funcţie discriminatorie liniară, utilizînd doi indici variabili de conexiune moleculară ^{1}x şi $^{4}x_{p}$ care, alăturaţi coeficienţilor din ecuaţia de mai jos, descriu două caracteristici structurale, determinante pentru ca o moleculă să posede gust dulce sau amar:

$$y = 1{,}21\ ^{1}x - 3{,}88\ ^{4}x_{p} \qquad \text{ec. 4.4}$$

De asemenea s-a stabilit valoarea critică: $y = -3{,}27$.

Indicele de corelare conectiv a gustului cu parametri investigaţi fiind de 85% după cum reiese din tabelele 4.5 4.6 a stimulat extinderea cercetărilor în vederea prospectării unor compuşi cu gust dulce sau amar, din aceeaşi serie. S-a constatat că derivaţii (4.V^{III}a—c) şi (4.V^{III}e) au prezentat, în concordanţă cu calculele, gust dulce; pentru compusul (4.V^{III}d), rezultatul a fost echivoc: $y = y^{*}$. Compuşii (4.V^{III}f—i) au fost încadraţi în categoria amar. Pentru compusul (4.V^{III}g), calculele nu au permis o evaluare corectă (tab. 4.7). Rezultatele încura-

Tabelul 4.5

Aplicarea analizei discriminatorii la aldoxime dulci (după KIER [24]).



4.VI

Compusul 4.VI	R	Intensitatea gustului comparativ cu zaharoza	Raport % dulce/amar	$^{1}\chi$	$^{4}\chi_p$	$y - y^z$
a		370	60/25	5,736	2,552	0,32
b		1150	50/10	5,364	2,337	0,70
c		50	65/10	6,244	2,965	−0,67
d		55	48/7	3,932	1,707	1,41
e		55	40/16	4,432	1,884	1,33
f		136	65/7	6,274	2,788	0,05
g		200	70/3	4,432	1,884	1,33
h		500	78/3	4,826	2,026	1,25
i		225	90/2	5,864	2,625	0,18
j		300	92/1	6,271	2,788	0,05

jatoare ale acestui studiu sugerează că indicii de conexiune moleculară pot codifica suficiente informaţii despre influenţa structurii asupra categoriei de gust, în seria ciclohexilaldoximelor. De asemenea studiul prezintă o importantă valoare teoretică, prin modul de abordare a problemelor în vederea unei posibile separări a gustului amar, din moleculele care candidează pentru a fi utilizate în perspectivă drept edulcoranţi necalorigeni.

Numeroase cercetări privind relaţia structură—gust au fost consacrate şi prototipului de substanţă amară (chinina). Studiată din punct de vedere configurativ cu ajutorul modelelor Drei-

Tabelul 4.6

Aplicarea analizei discriminatorii la aldoxime amare (după KIER [24])



4.VII

Compusul 4.VII	R	Intensitatea gustului comparativ cu zaharoza	Raport % dulce/amar	$^1\chi$	$^4\chi_p$	$y - y^z$
a		4	6/70	7,098	3,489	– 1,67
b		11	4/93	7,158	3,384	– 1,19
c		30	5/73	6,598	2,930	–0,11
d		1,5	0/50	4,432	1,884	1,33
e		2	2/65	4,432	1,884	1,33
f		50	0/70	7,658	3,797	–2,19
g		28	2/52	6,274	2,853	–0,20
h		140	0/75	5,864	2,743	–0,27
i		92	0/67	6,274	2,853	– 0,20
j		320	0/50	5,398	3,240	–2,77

ding s-a relevat importanţa configuraţiei C_9 pentru gustul amar: în configuraţia preferată, substituentul hidroxil fiind situat deasupra nucleului chinolinic şi restul chinuclidinic în spatele planului nucleului chinolinic. Reducerea, oxidarea sau chiar esterificarea hidroxilului secundar din poziţia C_9 este urmată de diminuarea gustului amar [37].

Observaţiile efectuate atît în seria derivaţilor de zaharină, a meta-nitroanilinelor substituite şi a aminoacizilor, au permis formularea unor concluzii potrivit cărora gustul dulce sau amar

Tabelul 4.7

Prevederea gustului cu ajutorul analizei discriminatorii la aldoxime (după KIER [24]).


R–CH=N–OH

4.VIII

Compusul 4.VIII	R	Intensitatea gustului comparativ cu zaharoza	Raport % dulce/amar	$^1\chi$	$^4\chi_p$	$y - y^z$
a		90	50/15	4,432	1,884	1,32
b		80	50/20	6,274	2,788	0,05
c		52	53/22	5,864	2,625	0,18
d		24	39/9	5,364	2,519	0,00
e		40	55/5	3,308	0,697	4,568
f		10	0/36	5,236	2,528	–0,20
g		175	14/34	5,364	2,444	0,28
h		10	0/38	7,958	3,593	–1,04
i		8	4/18	6,037	2,725	–0,01

este dependent de izomeria de poziţie sau spaţială. Aceste diferenţe structurale minore au permis elaborarea unei ipoteze pe baza căreia se admite existenţa unor receptori gustativi comuni. În sprijinul acestei ipoteze, vin cercetările lui KUBOTA şi KUBO [26] care, utilizînd modelele Dreiding, pentru studiul corelării calitative între gustul amar şi efectele sterice, identifică prezenţa unităţilor *AH/B* asemănătoare celor descrise de SCHALLENBERGER, situate însă la o distanţă de 1,5 Å. Această condiţie structurală garantează formarea unei legături intramoleculare de hidrogen, legată indisolubil de calitatea amar. În cazul sub-

stanțelor dulci distanța fiind de 2,5—4 Å, asemenea legături nu sînt posibile ; mai mult chiar s-a constatat în cazul glucidelor o scădere a intensității gustului dulce, în funcție de creșterea numărului de legături de hidrogen intramoleculare. În concluzie, se poate afirma că răspunsul biologic este dependent de măsura în care substanța respectivă este susceptibilă de a forma legături intramoleculare (amar) sau intermoleculare (dulce) [17]. Această constatare explică dealtfel și cauzele pentru care în unele situații una și aceeași substanță prezintă proprietăți gustative duale, percepîndu-se inițial gustul dulce, urmat apoi de perceperea unui gust amar, mai mult sau mai puțin persistent.

4.1.2. REDUCEREA GUSTULUI AMAR

Studiul substanțelor amare din punct de vedere farmaceutic prezintă un interes deosebit, în special, sub raportul posibilităților de mascare a gustului neplăcut. În afara rezolvării acestei probleme prin asocierea unor corective de gust, în ultimul timp se remarcă din ce în ce mai mult tendința obținerii unor *pro-drug*-uri reprezentate prin molecule de transport inerte din punct de vedere gustativ sau cu gust plăcut, facultativ inerte și din punct de vedere farmacologic, dar care, în organism, pun în libertate substanța părinte sub formă activă. Una din principalele căi de modulare a gustului se bazează pe scăderea solubilității în apă a compușilor respectivi sub pragul de identificare a gustului amar. În acest scop, s-au abordat derivați bioreversibili, săruri greu solubile și rezinați.

4.1.2.1. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI

Înlăturarea gustului amar prin abordarea derivaților bioreversibili s-a promovat în cazul substanțelor polare cu grupări hidroxil, carboxil, amină, sulfonamidă, solubile în apă, care s-au transformat în compuși greu solubili de tip ester, eter, amidă N_1-acilsulfonamidă. Toți acești compuși trebuie să corespundă următoarelor cerințe : [39]

1. Să scadă solubilitatea compusului părinte sub limita de percepere a gustului amar ;

2. Să fie rezistenți la acțiunea hidrolitică a enzimelor salivare din cavitatea bucală peste 30 sec. ;

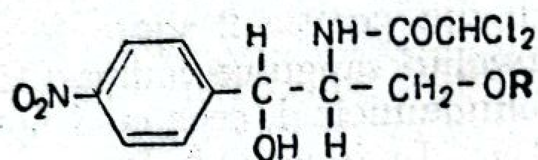
3. Să fie hidrolizați după absorbție pe parcursul tractului gastrointestinal sau a circulației sistemice, pentru a pune în

libertate total compusul părinte în vederea exercitării plenare a efectului biologic, condiţie majoră a derivaţilor bioreversibili.

Esteri lipsiţi de gust ai alcoolilor medicamentoşi s-au obţinut utilizînd ca proentităţi acilante resturi de acizi alchilici, în special cu catenă lungă, acizi acilglicolici, aciltioglicolici, monoesteri ai acizilor bibazici, monotioesteri ai aceloraşi acizi, acid fosforos. În cazul substanţelor medicamentoase cu mai multe grupări alcoolice este posibilă esterificarea totală cu acid acetic.

Modularea de tip ester s-a aplicat în diverse procedee în special în seria antibioticelor : cloramfenicolul, eritromicina, oleandomicina, lincomicina, clindamicina care s-au dovedit foarte amare, mai amare decît chinina.

În cadrul cloramfenicolului (4.VI), rezultate bune s-au obţinut prin esterificarea selectivă a alcolului primar cu acizi graşi (palmitic, stearic), acizi acilglicolici (stearoilglicolic, palmitoilglicolic, dodecanoilglicolic) [14, 47].

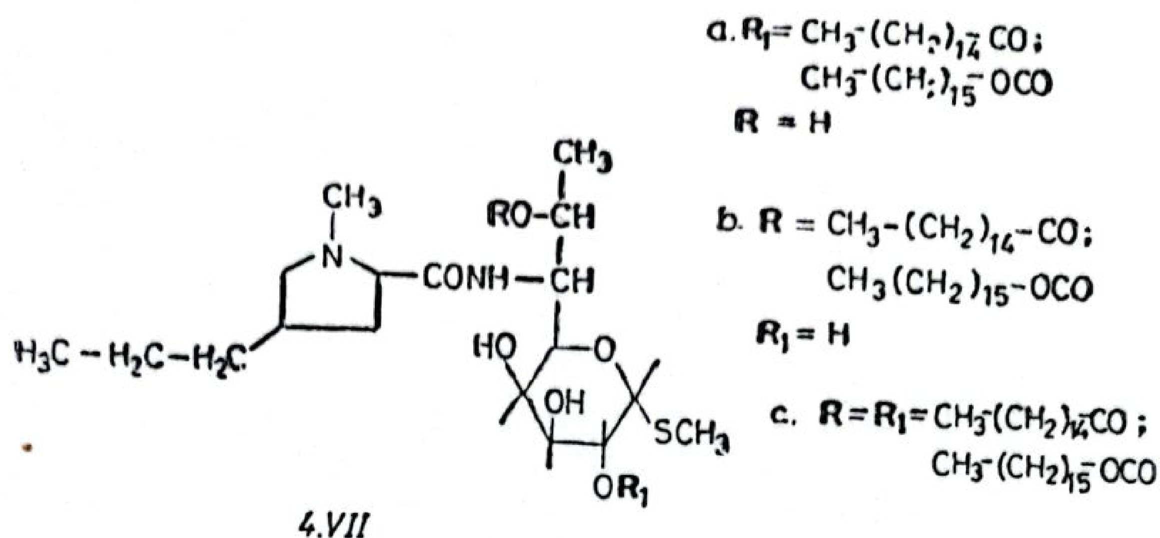


4.VI

a. $R = CH_3(CH_2)_{14}CO$
b. $R = CH_3(CH_2)_{16}CO$
c. $R = CH_3(CH_2)_{16}COOCH_2CO$
d. $R = CH_3(CH_2)_{14}COOCH_2CO$
e. $R = CH_3(CH_2)_{10}COOCH_2CO$

Esterificarea cu acizi graşi conferă cloramfenicolului calităţi de cvasi-grăsime, asigurînd astfel o solubilitate foarte redusă sub pragul critic de percepţie a gustului amar şi totodată posibilitatea de scindare prin lipazele pancreatice. Esterii cloramfenicolului cu acizii graşi acţionează numai după hidroliză, absorbţia lor fiind dependentă de viteza de scindare, iar aceasta, la rîndul său, de caracterul polimorf, gradul de diviziune, forma cristalelor. Lipsa gustului amar permite administrarea lor sub formă de suspensii, granulate, pe cale orală, la copii.

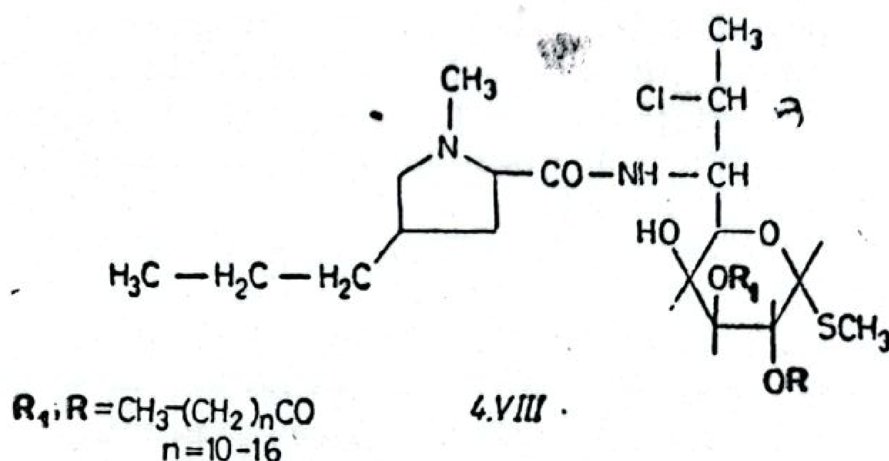
Esterificarea cu acizi graşi s-a dovedit avantajoasă, de asemenea, pentru lincomicină [30, 40, 42] şi clindamicină [41]. Studiile efectuate au urmărit relaţiile între poziţia şi numărul grupărilor hidroxil esterificate, faţă de perceperea gustului amar, şi viteza de scindare, respectiv bioreversibilitatea esterilor. În ceea ce priveşte gustul, el a fost anulat prin 2-acil esterii cu catenă mai lungă de 12 atomi de carbon [30]. Esterii 2-palmitic şi 2-hexadecilcarbonic ai lincomicinei (4.VIIa) au prezentat o acţiune superioară, o solubilitate foarte redusă alături de avantajul de a fi stabili în suspensii apoase. Proprietăţi asemănătoare



4.VII

au manifestat și 7-acil-lincomicinele (4.VIIb) respective [42], ca și 2,7-diacillinaomicinele (4.VIIc) [40]. Hidroliza acestora este dependentă de poziția funcției ester (cap. 6.1.2.3.1.1.).

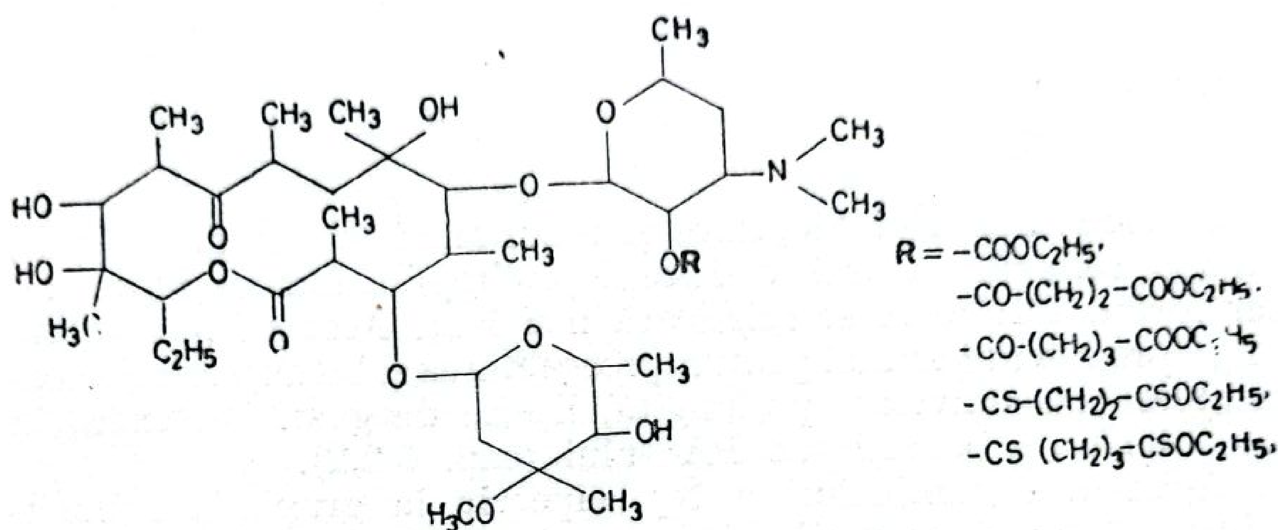
Derivații bioreversibili de clindamicină cu acizii grași, obținuți prin acilarea grupărilor hidroxil din poziția 2 și/sau 3, au fost lipsiți de gust și au manifestat niveluri sanguine comparabile cu cele obținute prin administrarea clindamicinei, ceea ce denotă că hidroliza are loc cantitativ (4.VIII). În funcție de lungimea catenei restului acilant, s-au stabilit corelări foarte evidente cu gustul [41].



4.VIII

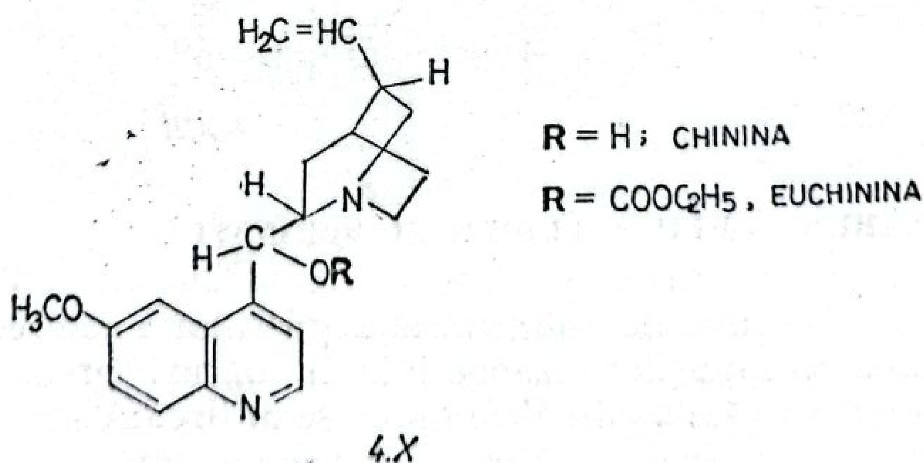
Rezultate foarte bune s-au obținut prin esterificarea eritromicinei [38] cu monoesteri ai acizilor bibazici (4.IX). Esterii 2′-alchilcarbonici, 2′-alchilsuccinici și 2′-alchilglutarici reprezintă *prodrug*-uri lipsite de gust cu proprietăți farmacocinetice optimizate (cap. 6.1.2.3.1.1) nivelele sanguine realizate fiind superioare celor obținute în urma administrării eritromicinei [38]. Un interes deosebit se acordă, recent, 2-′alchiltiosuccinatului

şi 2'-alchiltioglutaratului de eritromicină [cit. 39] care, pe lîngă absenţa gustului amar, prezintă avantajul unei stabilităţi ridicate în suspensie apoasă, formă farmaceutică în care se condiţionează acest antibiotic, pentru uz pediatric.



4.IX

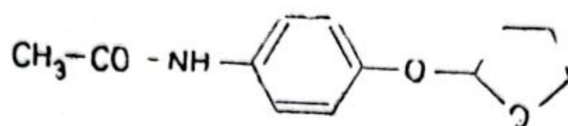
Esterificarea chininei, la gruparea oxidril de la C_9, cu resturi acilante de monoesteri ai acizilor bibazici, pentru înlăturarea gustului amar, a condus la obţinerea etilcarbonatului de chinină (euchinina) ca succedaneu al chininei (4.X), preferat în medicaţia infantilă, bine tolerat de organism şi chiar mai eficace în malarie [cit. 7, pag. 462].



4.X

Eterii ca modalitate de optimizare a gustului s-au aplicat mai rar întrucît, deşi anulează gustul amar, ei se scindează mai lent. S-au promovat însă, eterii acidolabili, fenoleterii, enoleterii care se scindează sub acţiunea sucului gastric. Astfel, REPTA

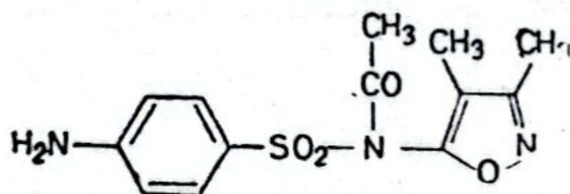
şi HACK [34] sintetizează un *prodrug* al acetaminofenului prin eterificare cu 2-hidroxitetrahidropiran (4.XI), uşor scindabil în mediu acid.



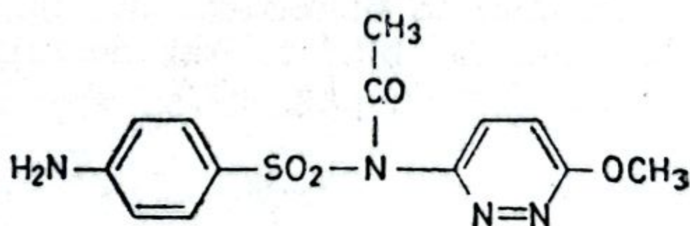
4.XI

În cazul aminelor bioactive şi a sulfamidelor cu gust amar, s-a abordat acilarea care conduce la *prodrug*-uri mai puţin amare, dar legătura amidică se scindează mai lent. Această modalitate a fost promovată numai pentru prospectarea substanţelor medicamentoase cu activitate prelungită, lipsite de gust. Un exemplu este oferit de benzoilarea PAS-ului (cap. 6.2.2).

Acilarea sulfamidelor la N_1 respectiv la gruparea sulfonamidică, datorită grupării SO_2 puternic atrăgătoare de electroni, conduce la sulfamide acilate, lipsite de gust, cu scindare rapidă. N_1-acilsulfamidele s-au aplicat cu succes în pediatrie sub formă de suspensii, siropuri, picături. Frecvent, se utilizează N_1-acetilsulfizoxazolul (4.XII) (Lipogantrisin) şi N_1-acetilsulfametoxipiridazina (4.XIII) (Kynex).



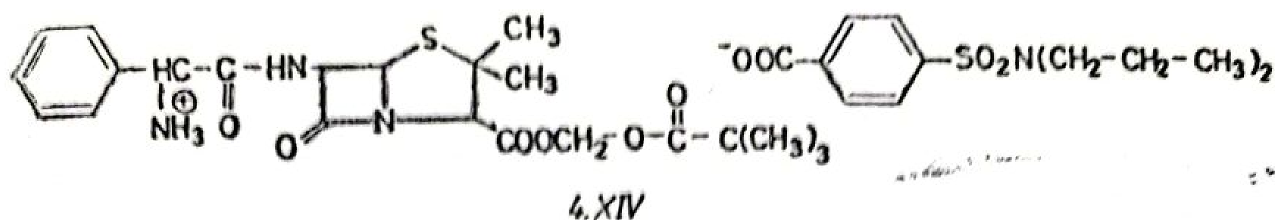
4.XII



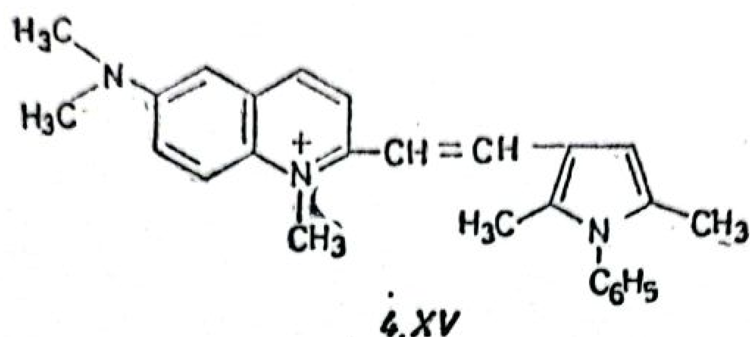
4.XIII

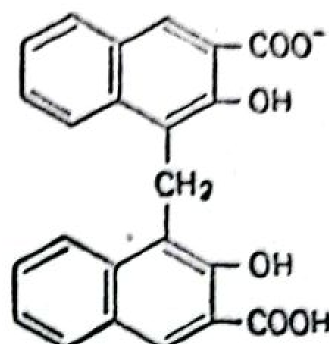
4.1.2.2. SĂRURI GREU SOLUBILE ŞI REZINAŢI

O altă modalitate de înlăturare a gustului amar constă în transformarea compuşilor respectivi, în săruri greu solubile, sub limita de percepţie a gustului. Astfel se utilizează sarea pivampicilinei cu probenecid (4.XIV), sărurile acidului pamoic cu pirviniul (4.XV) ,hidroxizina (4.XVI) sau difenidolul (4.XVII). În mod similar, formarea unor rezinaţi greu solubili a condus la substanţe lipsite de gust amar [2 ; 3]. Cercetări sistematice efectuate de KENNON şi HIGUCHI [22] şi de CHAUDRY şi SAUNDERS [6] au precizat că utilizarea unor răşini schimbă-

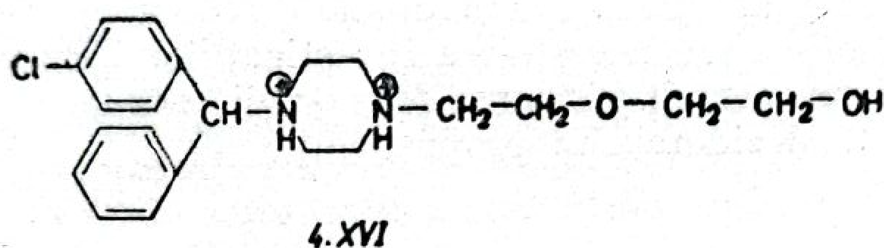


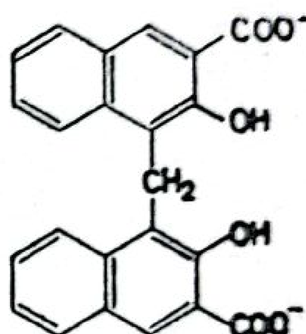
4.XIV



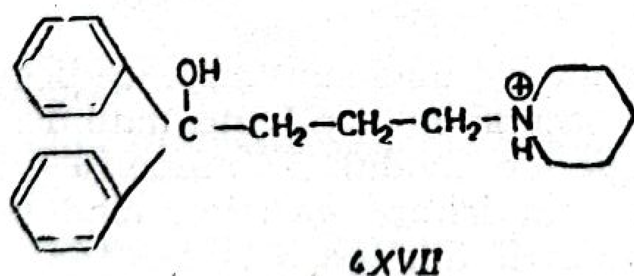


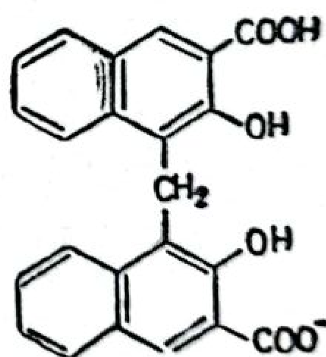
4.XV





4.XVI





4.XVII

toare de ioni sulfonice, anioniţi puternici, permite legarea unor baze organice sub formă de compuşi greu solubili, lipsiţi de gust, care în tractul gastrointestinal eliberează compusul activ. În funcţie de dimensiunea particulelor şi tehnologia de preparare, eliberarea compusului activ poate fi rapidă sau lentă.

În tabelul 4.8 sînt prezentate unele exemple de *prodrug*-uri sau săruri sintetizate în scopul optimizării gustului.

În concluzie, studiul relaţiei structură—gust care reprezintă una dintre preocupările mai recente şi moderne ale chimiei medicamentului îşi propune optimizarea arsenalului dietetic şi

Tabelul 4.8

Derivați bioreversibili și săruri utilizate în scopul anulării gustului amar (după SINKULA și YALKOWSKY [43])

Moleculă părinte	Modificarea reversibilă
Pivampicilină	sare cu probenecid
Tetraciclină	sare cu acidul 3.4.5-trimetoxi-benzoic
Propoxifen	sare cu acidul 2-naftalin-sulfonic sare cu acidul 3,4-diclor-benzen-sulfonic
Oleandomicina	esteri; N-oxizi
Cloramfenicol	ester al acidului palmitic; alfa-haloalchil esteri; esteri ai acidului fosforic
Lincomicina	esteri ai acizilor alifatici; esteri ai acidului fosforic
Eritromicina	esteri ai acizilor alifatici; săruri

terapeutic prin găsirea unor edulcoranți hipocalorici sau a unor medicamente cu gust agreabil. Numeroasele cercetări efectuate în acest scop demonstrează necesitatea investigațiilor bazate pe criterii științifice, care permit jalonarea *design*-ului unor molecule, care să corespundă dezideratului propus.

4.2. RELAȚII ÎNTRE STRUCTURA CHIMICĂ A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE ȘI IRITABILITATE

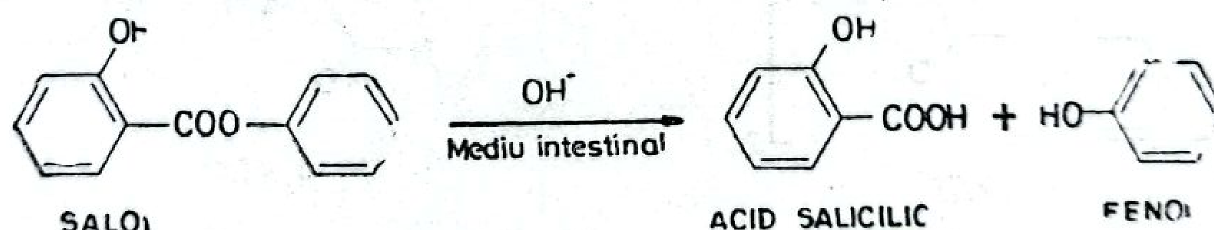
Uneori efectele principale ale unei substanțe medicamentoase pot fi însoțite de efecte secundare neplăcute datorate proprietăților iritante. În funcție de modul de administrare, aceste efecte se pot manifesta prin iritații gastrice, cînd se administrează oral, sau prin senzații dureroase la locul de injectare, cînd se administrează parenteral. Aceste dezavantaje au dat curs unor cercetări prin care s-a încercat înlăturarea proprietăților iritante prin modulări adecuate particularităților structurale ale compușilor investigați.

4.2.1. REDUCEREA ULCEROGENITĂȚII

Faptul că o serie de substanțe medicamentoase pot cauza tulburări gastrointestinale, de gravitate variabilă, începînd cu gastrite banale, colici și sfîrșind cu ulcere, este bine cunoscut

de foarte mult timp. Pentru explicarea apariției acestor tulburări au fost luate în considerare, cîteva mecanisme plauzibile mai importante: a. lezarea mucoasei gastrice prin contactul direct cu particulele de substanță medicamentoasă, care produc efecte localizate iritative și necrotice; b. perturbări datorate substanței medicamentoase ajunse în circulația sistemică, care stimulează creșterea secreției gastrice; c. interferarea unor mecanisme implicate în asigurarea integrității mucoasei gastro-intestinale sau a „barierei mucoase". Menționăm în acest context că administrarea sistemică a cortizonului sau a aspirinei duce la alterarea compoziției acestei bariere, scăzîndu-i capacitatea de protecție.

Una dintre modalitățile cele mai vechi de înlăturare a ulcerogenității unor acizi sau fenoli, puternic caustici, a fost esterificarea, aplicată cu succes la prepararea salolului [cit. 4 pag. 196]. Administrat oral, salolul este rezistent la acțiunea sucului gastric. În mediul alcalin intestinal se descompune lent punînd în libertate cele două componente: acidul salicilic și fenolul, acționînd ca un antiseptic intestinal. Acest procedeu extins ulterior, în special, la prepararea unor compuși greu solubili, greu absorbabili, rezistenți la acțiunea sucului gastric este cunoscut în chimia medicamentului sub denumirea de principiul salolului [4].



Schema 4.1: Bioconversia hidrolitică a salolului (cit. BUCHI [4]).

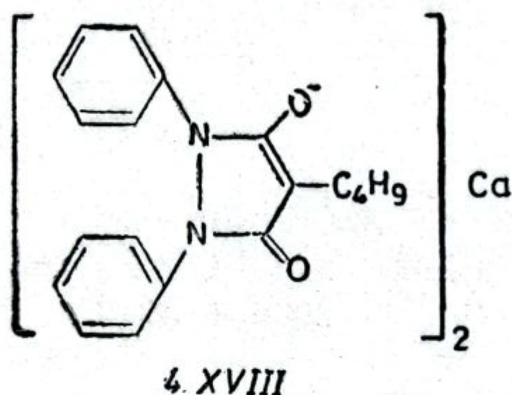
Literatura de specialitate semnalează o serie de preocupăr referitoare la reducerea ulcerogenității unor hipnotice, laxative, antihelmintice, hormoni și, mai ales, a antiinflamatorilor nesteroidici. În acest din urmă caz ipotezele de cercetare care au stat la baza prospectării unor structuri neulcerogene au avut în vedere modulări structurale prin care s-a urmărit reducerea caracterului acid considerat responsabil de efectele iritante.

În scopul reducerii ulcerogenității substanțelor medicamentoase au fost aplicate modulări structurale constînd în: obținerea de săruri; obținerea unor derivați bioreversibili prin hidroliză; obținerea unor derivați bioreversibili prin ciclizare.

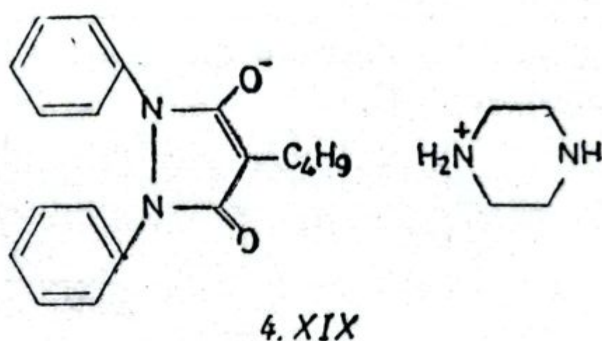
4.2.1.1. SĂRURI

Această modalitate simplă de reducere a caracterului iritant al unor compuşi a fost aplicată cu bune rezultate. Astfel, efectele puternic iritante ale antihelminticului cu structură cianinică, clorura de pirviniu, manifestate prin colici abdominale, greţuri, vomă, diaree au putut fi în mare măsură evitate prin prepararea sării greu solubile cu acidul pamoic (4.XV). Substanţa prezintă şi avantajul de a fi lipsită de gust (cap. 4.1.2.2.)

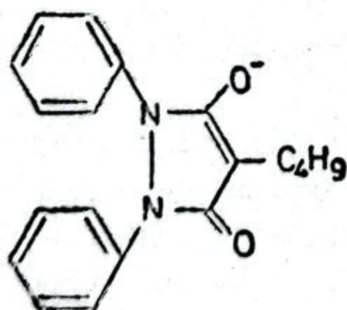
În cazul antiinflamatorilor nesteroidici cităm aplicarea acestui principiu la obţinerea Kalmopirinului şi Aloxipirinului sărurile de calciu, respectiv de aluminiu ale acidului acetilosalicilic, precum şi la unele săruri de fenilbutazonă. Datorită tautomeriei ceto-enolice, fenilbutazona prezintă caracter acid ($pK_a \sim 5$) şi poate forma săruri cu cationii anorganici sau organici. Dintre acestea s-au introdus în terapeutică sarea de calciu a fenilbutazonei (Phenylbutazon-Calcium) (4.XVIII) sarea cu piperazina (1 : 1) (Pyrazinobutazona) (4.XIX) şi sarea cu clofexamidul (Perclusone) (4.XX).

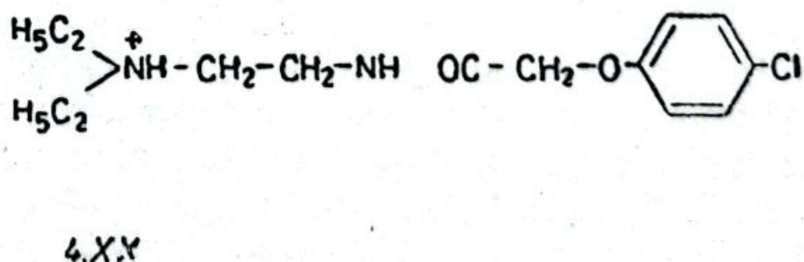


4. XVIII



4. XIX





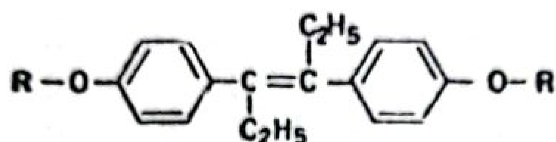
4.XX

4.2.1.2. DERIVAŢI BIOREVERSIBILI PRIN HIDROLIZĂ: ESTERI, AMIDE, ACIZI HIDROXAMICI, BAZE C-MANNICH

Una dintre cele mai utilizate căi de înlăturare a ulcerogenităţii o reprezintă *prodrug*-urile cu structură de ester, care datorită labilităţilor chimice şi fiziologice, pot fi convertite

cu uşurinţă, sub acţiunea esterazelor din organism, lent dar total, la compuşi activi.

Estrogenul de sinteză, stilbestrolul, poate fi administrat şi oral. Proprietăţile sale iritante asupra mucoasei gastrice manifestate prin senzaţia de greaţă sau chiar vomă, au putut fi evitate prin esterificarea celor doi hidroxili fenolici (4.XXI).



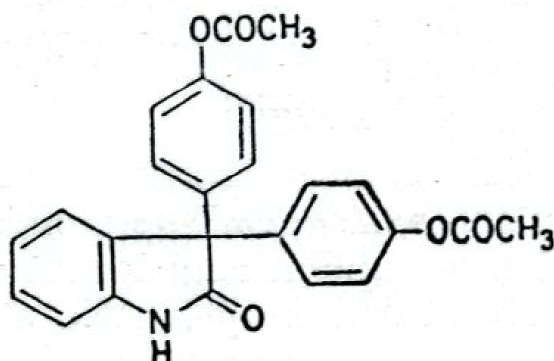
$R = H$ (DIETILSTILBESTROL)

$R = OCCH_3$, $OC-CH_2CH_3$; $OC-(CH_2)_{14}-CH_3$

ESTERI NEIRITANŢI AI DIETILSTILBESTROLULUI

4.XXI

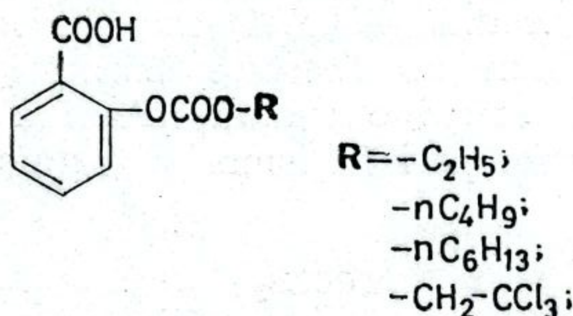
Bis-p-hidroxifenil-isatina, datorită celor două grupări fenolice libere, prezintă proprietăţi iritante manifestate prin greaţă şi diaree însoţite de colici puternice. Prin esterificare cu acidul acetic se obţine isacenul (4.XXII) un *prodrug* care, în mediul alcalin intestinal pune în libertate cantităţi mici de compus părinte, exercitînd numai o uşoară iritare a mucoasei intestinale, favorizînd astfel peristaltismul şi instalarea proprietăţilor laxative.



4.XXII

Proprietăţile iritante asupra mucoasei gastrice ale tuturor antiinflamatorilor nesteroidici sînt bine cunoscute şi înlăturarea lor a intrat în sfera preocupărilor a numeroşi cercetători. Prezenţa unor grupuri funcţionale acide a sugerat ideea blocării lor bioreversibile pentru descreşterea iritaţiei gastro-intestinale. Deşi acţiunea iritativă a antiinflamatorilor nesteroidici nu este datorată în exclusivitate unui mecanism local, ştiut fiind faptul că, unii dintre aceşti antiinflamatori administraţi chiar parenteral promovează ulceraţia, totuşi s-a considerat că orice modulare structurală menită să diminueze caracterul iritant poate fi favorabilă.

DITTERT și colab. [13] au sintetizat o serie de esteri carbonici ai acidului salicilic (4.XXIII), a căror acțiune a fost comparată cu cea a aspirinei. Rațiunea alegerii esterilor carbonici s-a datorat faptului că aceștia sînt rapid hidrolizați *in vivo*, posedă proprietăți hidrofobe satisfăcătoare, care permit absorbția și distribuția pe o suprafață mai mare a tractului gastrointestinal și că, prin această repartizare mai largă contribuie la reducerea localizării, implicit a iritabilității. Esterii carbonici obținuți au fost studiați sub raportul proprietăților fizico-chimice: solubilitate, coeficient de partiție, rată de hidroliză la pH 7,4 și 12 sau sub acțiunea enzimelor plasmatice umane, a pseudocolinesterazei umane și alfa-chimotripsinei. Rezultate promițătoare s-au obținut cu hexilcarbonatul acidului salicilic care, comparativ cu aspirina, manifestă o toxicitate și ulcerogenitate mult mai scăzută.

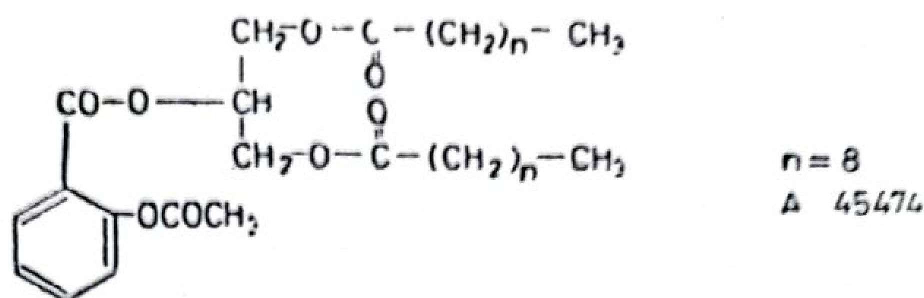


4.XXIII

În ciuda eforturilor considerabile depuse în scopul obținerii unor antiinflamatori nesteroidici, aspirina rămîne medicamentul de elecție pentru tratamentul simptomatic al artritei reumatismale.

Din nefericire însă, dozele terapeutice ale aspirinei cauzează deseori efecte gastrointestinale: iritații, hemoragii, ulcer, care limitează utilizarea aspirinei la o serie de indivizi cu predispoziție mai accentuată la ulcer. Deoarece mecanismul iritației gastrice produsă de aspirină nu este complet elucidat, contactul direct al aspirinei, în stare solidă sau sub formă de soluții concentrate, cu mucoasa gastrică pare să fie puternic implicat. Pornind de la ipoteza că efectele iritante ale aspirinei pot fi datorate carboxilului, PARIS și colab. [31] sintetizează *prodrug*-uri de tip esteri ai aspirinei cu 1.3-digliceride (4.XXIV).

Dintre compușii obținuți, A 45474 a prezentat o serie de avantaje. Studiul farmacologic efectuat de CARTER și colab. [5] a evidențiat activitatea antiinflamatorie comparabilă cu cea a aspirinei și o iritație gastrică practic neglijabilă, doza ulcero-



4 XXIV

gena UD_{50} a aspirinei fiind de 15,2 mg/kg iar a *prodrug*-ului de 1440 mg/kg (tabelul 4.9).

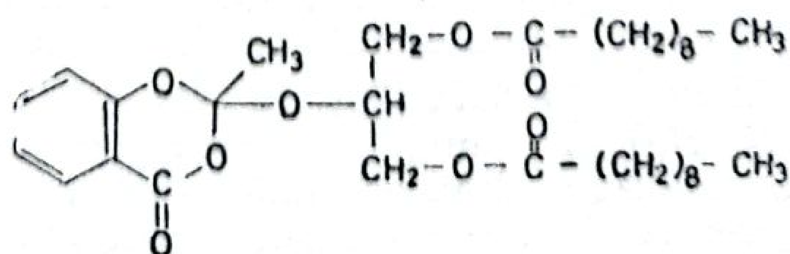
Tabelul 4.9

Ulcerogenitatea aspirinei și a compusului A 45474 la șobolan (după CARTER și colab. [5])

Substanța	Doză mg aspirină/kg	Rata incidenței leziunilor
Aspirină	3	0/9
	7,5	3/9
	18,8	6/9
	46,9	7/9
		$UD_{50} = 15,2$
A 45474*	180	0/6
	360	0/6
	720	0/6
	1440	0/6
		$UD_{50} = 1440$

Dozele pentru compusul A 45474 sînt exprimate în aspirinö încorporată în moleculă.

În cursul purificării compusului A 45474 pe coloană cromatografică s-a izolat un alt compus, care a fost caracterizat de PARIS și colab. [32] drept un derivat de benzodioxan, denumit convențional „trigliceridă a aspirinei ciclice" (4.XXV). Acest compus are o acțiune antiinflamatorie identică cu cea a aspirinei, o ulcerogenitate exprimată în $UD_{50} = 4102$ μmol/kg șobolan, în timp ce aspirina, la o doză de 500 μmol/kg șobolan, produce o incidență a iritației gastrice de 100%.



4.XXV

Rezultatele obținute au încurajat extinderea procedeului și asupra indometacinului, antiinflamator deosebit de activ cu efecte iritante extrem de puternice. PARIS și colab. [33] au sintetizat și testat cîțiva esteri ai indometacinului cu 1.3-digliceride. Rezultatele sînt prezentate în tab. 4.10. Din tabel se desprinde observația că gliceridele indometacinului au o activitate antiinflamatorie mai redusă decît cea a compusului părinte. În schimb, efectele iritante sînt mai reduse.

Tabelul 4.10

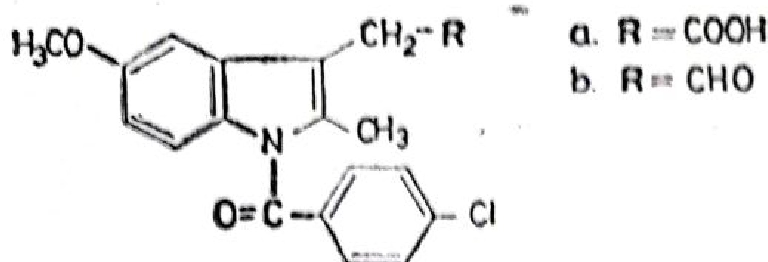
Acțiunea antiinflamatorie și ulcerogenitatea unor trigliceride ale indometacinului (după PARIS și colab. [33])

4.XXVI

n	Doză efectivă ED_{35}/umol/kg	UD_{50} /umol/kg	Indice terapeutic UD_{50}/ED_{35}
0	14	67	5
2	22		
6	12		
8	18		
10	13	78	6
14	23		
18	38		
Indometacin	5	10	2

O altă orientare a cercetărilor asupra indometacinului a fost abordată anterior de GLAMKOWSKI, GAL și SLETZINGER [18] care au propus utilizarea aldehidei corespunzătoare, avînd în vedere posibilitatea metabolizării sale la indometacin.

Acțiunea aldehidei (4.XXVIIb) s-a dovedit a fi inferioară acidului (4.XXVIIa). Evaluînd concentrațiile plasmatice ale compusului (a), realizate după administrarea orală a compusului (b) s-a ajuns la concluzia oxidării metabolice a aldehidei la acid. Efectele mai scăzute ale aldehidei au fost atribuite

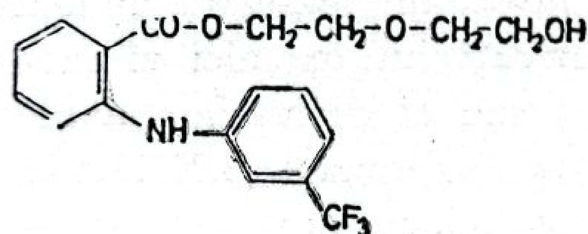


4.XXVII

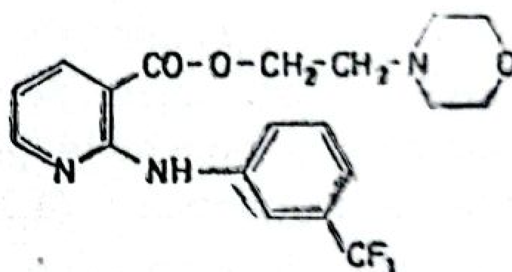
fie absorbției incomplete, fie metabolizării incomplete, fie ambelor mecanisme, care pot surveni simultan.

Reducerea acidității prin esterificare s-a urmărit și în seria acizilor fenamici. Astfel s-a obținut etofenamatul sau esterul acidului flufenamic cu diglicoleterul (4.XXVIII), morniflumatul sau esterul acidului niflumic cu 2-morfolinoetanolul (4.XXIX) și clonixerilul, esterul clonixilului cu glicerina (4.XXX).

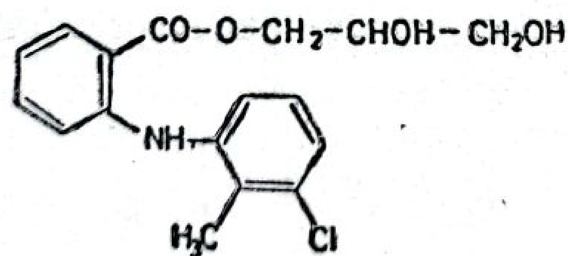
Dintre enolesterii fenilbutazonei s-au remarcat în special derivatul cu acidul nicotinic (4.XXXI) și trime (4.XXXII) mult mai bine tolerați și mai puțin



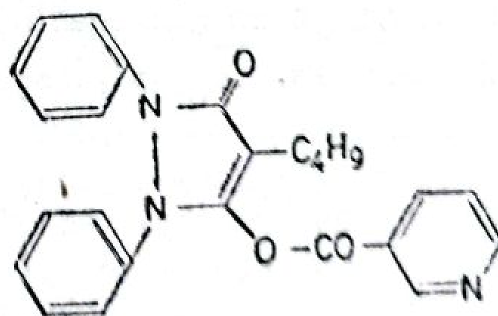
4.XXVIII



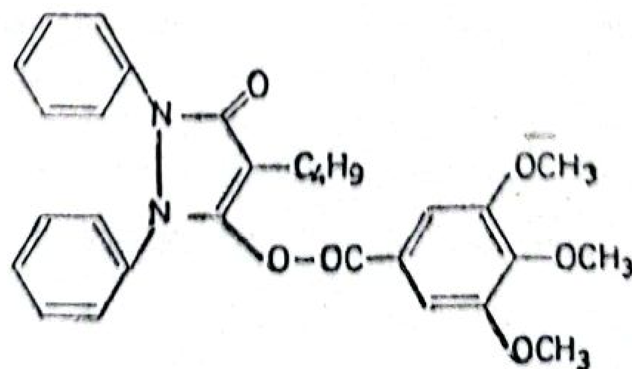
4.XXIX



4.XXX

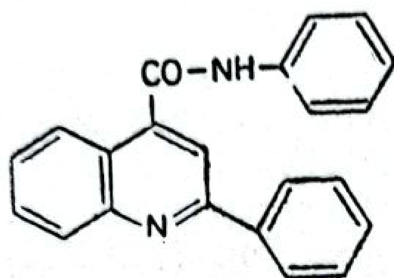


4.XXXI

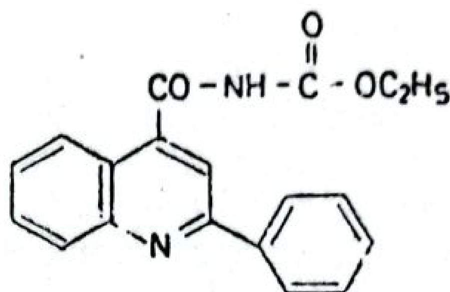


4.XXXII

Datorită conversiei mai lente, amidele au dobîndit o utilizare mai restrînsă ca *prodrug*-uri. Totuși se cunosc unele substanțe deja introduse în practica medicală [20] la care acest principiu a fost aplicat în intenția reducerii ulcerogenității. De exemplu, derivații cincofenului de tip Cycinchophen (4.XXXIII) și Anotal (4.XXXIV).



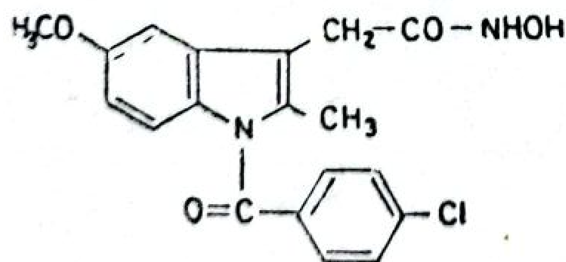
4.XXXIII



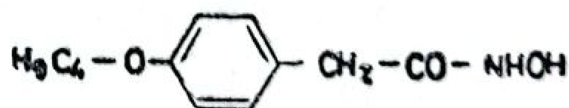
4.XXXIV

O cale mai recent abordată constă în mascarea funcției carboxilice prin obținerea unor derivați hidroxamici ai indometacinului: oxametacin (4.XXXV) sau ai derivaților acizilor fenilacetici: bufexamac (4.XXXVI) și ibuproxam (4.XXXVII).

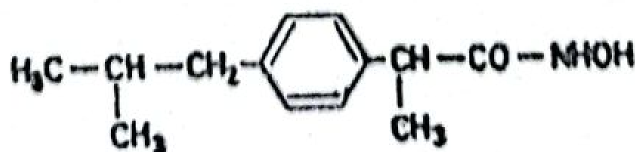
Deosebit de interesante sînt *prodrug*-urile obținute printr-o reacție C-Mannich asupra fenilbutazonei. Considerînd fenilbutazona drept componentă acidă s-au obținut prin condensare cu aldehida formică și baze organice (reprezentate prin PAS



4.XXXV

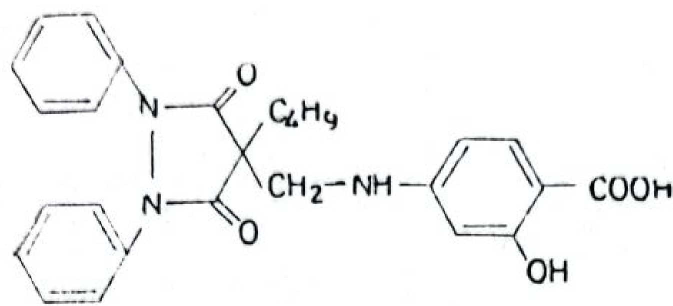


4.XXXVI

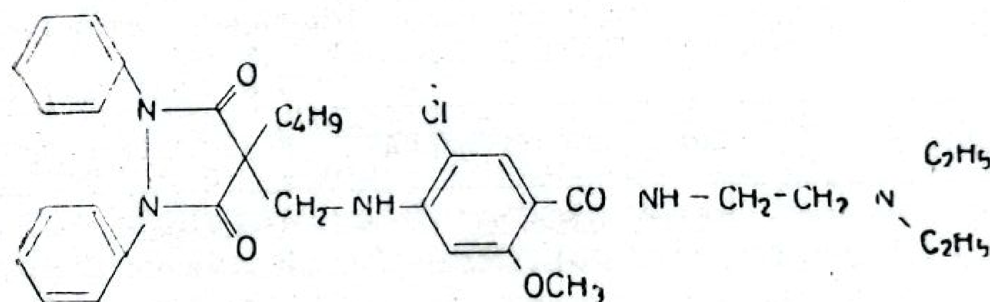


4.XXXVII

sau metaclopramida) compuşi deosebit de valoroşi în care, pe lîngă micşorarea iritabilităţii, se realizează şi un profil farmacologic superior imprimat de acţiunea specifică a componentelor bazice (4.XXXVIII ; 4.XXXIX).



4.XXXVIII



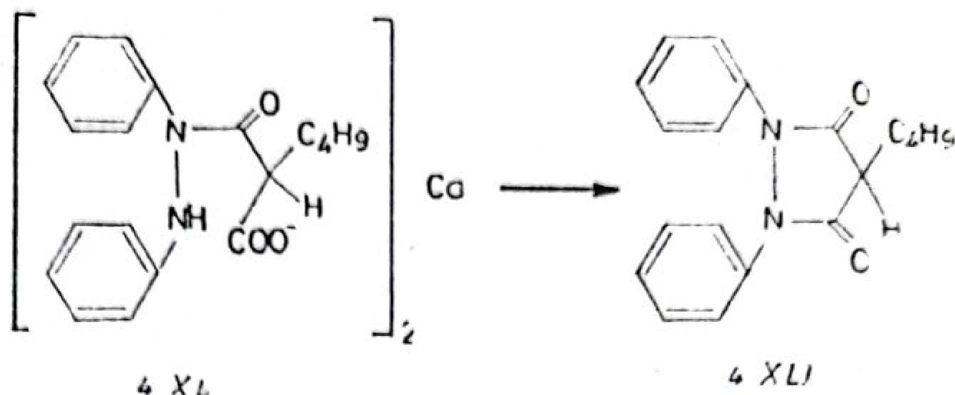
. XXXIX

4.2.1.3. DERIVAŢI BIOREVERSIBILI PRIN CICLIZARE

Utilizarea *prodrug*-urilor bioreversibile prin ciclizare a dobîndit un interes deosebit în ultimul deceniu. În cazul antiinflamatorilor acest principiu a fost abordat prin utilizarea unui precursor al fenilbutazonei, un derivat aciclic cu structură hidrazinică care sub formă de acid sau sare de calciu suferă o metabolizare parţială, treptată la fenilbutazonă (4.XLI ; Schema 4.2). Compusul prezintă o serie de avantaje sub raportul lipsei de iritabilitate şi după supunerea sa unui riguros experiment farmacologic şi clinic, a fost introdus în terapie sub denumirea Bumadizon [1 ; 25 ; 28 ; 35].

Desigur că exemplificările privind modulările moleculare efectuate în scopul înlăturării iritaţiei gastrice sînt numeroase şi cuprind şi alte clase de substanţe sau alte modalităţi de rezolvare a problemei.

În tabelul 4.11 redăm o sinteză a celor mai reprezentative modulări structurale, efectuate pentru înlăturarea sau reducerea iritaţiei gastrice [43].



Schema 4.2: Bioconversia prin ciclizare a bumadizonului (sare de calciu) la fenilbutazonă (după RIEDLER şi SCHOETENSACK [35])

Tabelul 4.11

Derivatizări aplicate pentru modificarea iritabilităţii gastrointestinale (după SINKULA şi YALKOWSKY [43])

Moleculă părinte	Modificare reversibilă	Proprietate modificată
Acid salicilic	Esteri carbonici	iritaţie gastrointestinală, hemoragii gastrointestinale
Aspirină	Ester 4-acetamidofenil	,,
	Esteri alchilici	,,
	Esteri carbonici	,,
Acid nicotinic	Hidrazidă; acid hidroxamic	iritaţie gastrointestinală, ulcer gastrointestinal
Acid N-arilantranilic	Esteri cu glicerina	,,
21-Hidroxisteroizi	Esteri ai acidului sulfuric, fosforic	hemoragii gastrice
Oleandrină	Ester acetic	iritaţie gastrointestinală
Gitoxină	Ester pentaacetic	,,
Prostaglandine	Esteri etilici	diaree
Tricloretanol	Ester carbonic	iritaţie gastrointestinală, greaţă, vomismente
	Ester 4-acetamidofenil-carbonic	
	Ester fosforic	

4.2.2. REDUCEREA IRITABILITĂŢII LA ADMINISTRAREA PARENTERALĂ

Senzaţia de durere, însoţită de hemoragii, edeme, inflamaţia şi necroza ţesuturilor, produce o aversiune a pacienţilor faţă de această cale.

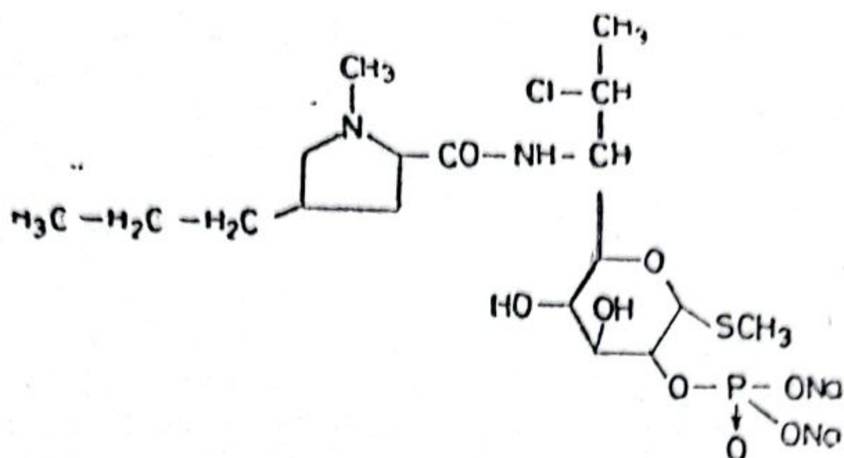
Dintre factorii care influenţează apariţia, intensitatea şi durata durerii la injectarea substanţelor medicamentoase se enumeră: solubilitatea redusă a substanţei medicamentoase în apă, vìscozitatea, pH-ul şi concentraţia soluţiei injectabile, volumul injectat, locul şi tehnica administrării. În funcţie de particularităţile structurale ale substanţei medicamentoase, de proprietăţile sale fizico-chimice, mai poate surveni precipitarea substanţei la locul de injectare, fenomen însoţit de apariţia unei lize celulare locale, mai mult sau mai puţin extinse.

În scopul evitării senzaţiei dureroase la locul de administrare, frecvent se aplică procedeul asocierii unui anestezic local, care are rolul de a reduce sau suprima durerea prin blocarea nervilor senzitivi, din jurul locului de injectare.

În ultimul timp s-a abordat o nouă cale mai raţională prin care se urmăreşte modificarea reversibilă a unor proprietăţi fizico-chimice ale moleculelor părinte, în scopul diminuării iritaţiei şi senzaţiei dureroase.

Un exemplu în această direcţie îl oferă modificările structurale aduse clorhidratului de clindamicină, antibiotic de semisinteză utilizat în tratamentul unor infecţii cauzate de germeni grampozitivi şi care la administrarea intramusculară sau intravenoasă este iritant. Acest dezavantaj s-a atribuit fie precipitării clindamicinei bază, ca urmare a deplasării acesteia din clorhidratul de clindamicină sub acţiunea lichidelor biologice, fie pătrunderii rapide a medicamentului în celulele tisulare din vecinătatea locului de administrare, rezultînd liza celulară şi implicit senzaţia de durere. Ambele ipoteze sînt plauzibile. Prima ipoteză este susţinută de faptul că la pH 6, solubilitatea în apă a clorhidratului de clindamicină este mai mare decît 100 mg/ml pe cînd la pH fiziologic, solubilitatea scade la numai 3 mg/ml. În sprijinul celei de a doua ipoteze vine faptul că clindamicina bază are un coeficient de partiţie 1,85, care va favoriza pasajul acestei specii moleculare prin membrane sau bariere lipoidice. În scopul diminuării iritabilităţii clorhidratului de clindamicină s-au sintetizat unii derivaţi de clindamicină dintre care cu rezultate satisfăcătoare s-a impus 2-fosfatul clindamicinei (4.XLII) [44]. Acest derivat reversibil de clindamicină este virtual lipsit de iritaţia caracteristică a compusului părinte, la administrarea intramusculară, iar la injectarea intravenoasă nu produce tromboflebite superficiale. Esterul fosforic este lipsit de activitate antibacteriană intrinsecă *in vitro*. *In vivo* însă, el este hidrolizat rapid la clindamicină [44].

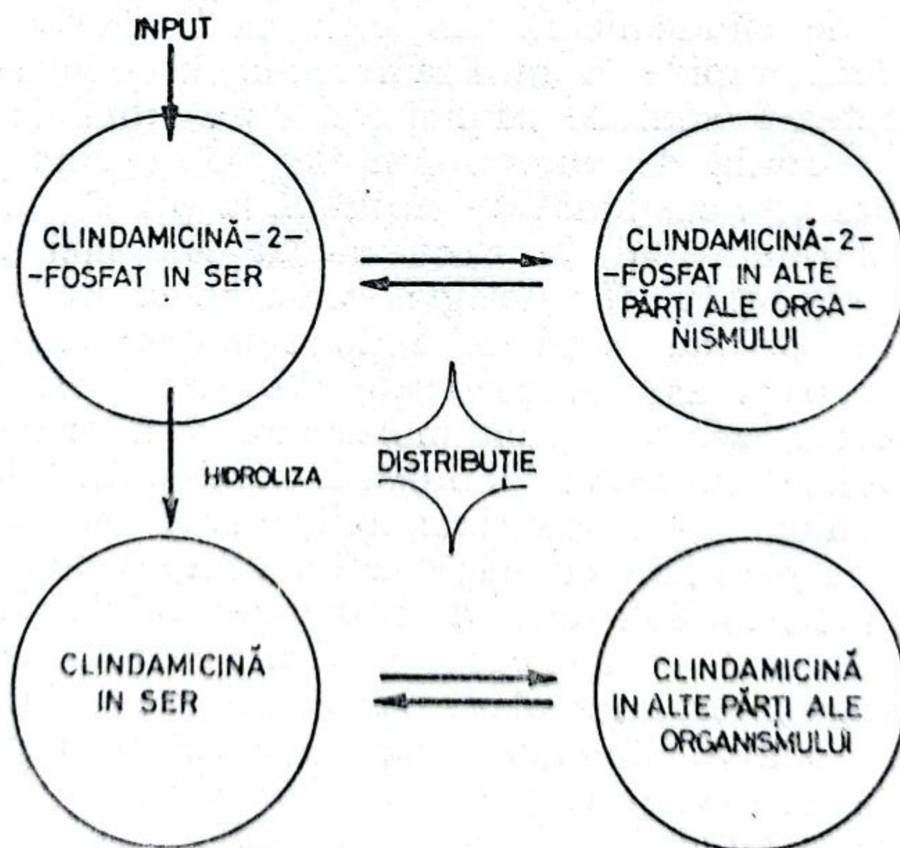
Studiile farmacocinetice consacrate urmăririi absorbţiei după administrare intramusculară, a distribuţiei şi a excreţiei acestui



4.XLII

derivat au relevat o biodisponibilitate excelentă. În schema 4.3, este prezentat un model farmacocinetic tetracompartimentat pentru 2-fosfatul clindamicinei.

Determinarea nivelurilor serice de clindamicină după administrarea intravenoasă sau intramusculară a 2-fosfatului de clindamicină au relevat avantajele căii intravenoase, pentru cazurile grave, care reclamă o intervenţie promptă, esterul fiind mai repede convertit la produsul părinte activ, comparativ cu calea intramusculară, la care absorbţia este mai lentă. Cercetări



Schema 4.3: Farmacocinetica 2-fosfatului de clindamicină (după SINKULA şi YALKOWSKY [43])

Tabelul 4.12

Derivatizări bioreversibile utilizate în scopul reducerii iritației la injectare (după SINKULA și YALKOWSKY [43])

Molecula părinte	Modificarea reversibilă	Calea de administrare
Cloramfenicol	1-hemisuccinat (sare de sodiu)	i.m., i.v.
	1,3-bis-hemisuccinat (sare disodică sau cu piperazină)	i.m.
Oleandomicină	esteri: acetat, propionat; N-oxid	i.m., i.v.

asemănătoare s-au efectuat și asupra altor antibiotice, ca de exemplu cloramfenicolul și oleandomicina, ale căror modulări structurale sînt prezentate în tab. 4.12 [43].

BIBLIOGRAFIE

1. BENAKIS, A., TSOUKAS, G. și GLASSON, B.: *Localisation of Butyl-malonic acid mono (1,2-diphenylhidrazido)-calcium-^{14}C (Bumadizone-Calcium) a new antiinflamatory drug in rats and mice with whole-body autoradiography*, Arzneim.-Forsch., *23* (1973) 1231–1236.
2. BORODKIN, S. și YUNKER, M. H.: *Interaction of amino drugs with a polycarboxylic acid ion exchangeresins*, J. Pharm. Sci., *59* (1970) 481–486.
3. BORODKIN, S. și SUNDBERG, D. P.: *Polycarboxylic acid ion-exchange-resins absorbates for taste coverage in chewable tablets*, J. Pharm. Sci., *60* (1974) 1523–1527.
4. BUCHI, J.: *Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel*, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart (1963).
5. CARTER, W. G., YOUNG, P. R., SWEET, L. și PARIS, G. Y.: *Pharmacological studies in the rat with (2-[1.3-didecanoyl-oxy]-propyl)-2-acetyl-oxybenzoate (A-45474). An aspirin prodrug with negligible gastric irritation*, în Agents and action vol. *10/3* Birkhäuser Verlag, Basel (1980) 240–245.
6. CHAUDRY. N. C. și SAUNDERS, L.: *Sustained release of drugs from ion-exchange resins*, J. Pharm. Pharmacol., *8* (1956) 975–983.
7. CIONGA, E. și AVRAM, L.: *Medicamente chimioterapice*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1978) 462.
8. COHN, G.: *Die organischen Geschmackstoffe*, Franz Siemenroth Verlag, Berlin (1914).
9. COLLINS, A. J.: *Sweetness and Sweeteners* (Ed., G.G. Birch, Green, L. F., and Coulson, C. B.), Applied Science, London (1971) 51–68.
10. CROSBY, A. G., DUBOIS, G. E. și WINGARD, R. E. Jr.: *The design of synthetic sweeteners*, în *Drug design* (Ed., E. J. Ariens), vol. VIII, Academic Press, New-York, San Francisco, London (1979) 215–310.

11. CROW, J., WASSERMAN, O. şi HOLLAND, W. C.: *Molecular orbital calculation on a new series of substitued phenyl-choline esters*, J. Med. Chem., *12* (1969) 764–766.
12. DEUTSCH, E. W. şi HANSCH, C.: *Dependence of relative sweeteness on hydrophobic bonding*, Nature, *211* (1966) 75.
13. DITTERT, L. W., CALDWELL, H. C., ELLISON, T., IRWIN, G. M., RIWARD, D. E., şi SWINTOSKY, J. W.: *Carbonate ester prodrugs of salicylic acid. Synthesis, solubility characteristics, in vitro enzymic hydrolysis rates and bloodlevels of total salycilate following oral administration to dogs*, J. Pharm. Sci., *57* (1968) 828.
14. EDGERTON, W. H., MADDOX, V. H. şi CONTROULIS, J.: *The structure of chloramphenicol palmitate*, J. Amer. Chem. Soc., *77* (1955) 27–29.
15. FERGUSON, L. L. şi CHILDERS, L. G.: *Ultraviolet spectroscopic studies of some sweet and non sweet isomeric m-nitroanilines*, J. Org. Chem., *25* (1960) 1971–1975.
16. FOSTER, R. şi FYFE, C. A.: *Electron donor-acceptor complex formation by compounds of biological interest*, Part. III, *Indole compounds*, J. Chem. Soc. (1966) 926–929.
17. GARDNER, R. J.: *Lipophilicity and bitter taste*, J. Pharm. Sci., *30* (1978) 531–532.
18. GLAMKOWSKI, E. J., GAL, G. şi SLETZINGER, M.: *The Aldehyde analog of indomethacine*, J. Med. Chem., *16* (1973) 176–177.
19. HAMOR, G. H.: *Correlation of chemical structure and taste in the sacharin series*, Science, *134* (1961) 1416–1417.
20. IPPEN, H.: *Index Pharmacorum, Synonima, Struktur und Wirkung der organisch-chemischen Arzneistoffe*, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1970).
21. IZQUIERDO, M. şi GOMIS, P.: *U.S. Patent 607.881*, sept. 21 (1971).
22. KENONN, L. şi HIGUCHI, T.: *Interaction studies of cationic drugs with anionic polyelectrolytes* II, *Polyacrylic and styrene polymers*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci. ed.), *46* (1957) 21–27.
23. KIER, L.: *Molecular theory of sweet taste*, J. Pharm. Sci., *61* (1972) 1394–1397.
24. KIER, L.: *Molecular structure influencing either a sweet or bitter taste among aldoximes*, J. Pharm. Sci., *69* (1980) 416–419.
25. KONIG, J., KNOCHE, C. şi SCHAFER, H.: *Der Einfluss von Butylmalonsäure-mono-(1.2-diphenyl-hydrazid)-Calcium (Bumadizon-Calcium) auf die Reproduktion und die pränatale Entwicklung*, Arneim.–Forsch., *23* (1973) 1246–1251.
26. KUBOTA, T. şi KUBO, I.: *Bitterness and chemical structure*, Nature, *223* (1969) 97–99.
27. LAWRENCE, A. R. şi FERGUSON, N. L.: *Dissociation constants of some sweet and tastless isomeric m-nitroanilines*, J. Org. Chem., *25* (1960) 1220–1224.
28. LUDWIG, G. şi ACHE, I. M.: *Untersuchungen mit* ^{14}*C-markierten Butylmalonsäure-mono-(1.2-diphenyl-hydrazid) Calcium (Bumadizon-Calcium)*, Arzneim.-Forsch., *23* (1973) 1226–1231.
29. MILOŞESCU, P.: *Gustul, aspecte teoretice şi practice*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1977).
30. MOROZOWICH, W., SINKULA, A. A., McKELLAR, F. A. şi LEWIS, C.: *Synthesis and bioactivity of lincomycin 2-monoesters*, J. Pharm. Sci., *62* (1973) 1102–1105.
31. PARIS, G. Y., GARMAISE, D. L., CIMON, D. G., SWEET, L. R., CARTER, W. G. şi YOUNG, P. R.: *Glycerides as prodrugs. I. Synthesis*

and antiinflamatory activity of 1, 3 bis(alkanoyl)-2-(0-acetyl-salicyloyl) glicerides [aspirin tryglycerides], J. Med. Chem., *22* (1979) 683—687.
32. PARIS, G. Y., GARMAISE, D. L., CIMON, D. G., SWEET, L. R., CARTER, G. W. și YOUNG, P.R.: *Glycerides as prodrugs (2)1.3-Dialkanoyl-2(2-methyl-4-oxo-1.3-benzodioxan-2-yl)-glycerides. (Cyclic aspirin triglycerides) as antiinflammatory agents*, J. Med. Chem., *23* (1980) 79—82.
33. PARIS, G. Y., GARMAISE, D. L., CIMON, D., SWEET, L. R., CARTER, G. W. și YOUNG, P.R.: *Glycerides as prodrugs. 3. Synthesis and antiinflammatory activity of (1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl)-glycerides. Indomethacin glycerides*, J. Med. Chem., *23* (1980) 10—13.
34. REPTA, A. J. și HACK, J.: *Acetaminophen prodrug. 2-(p(Acetaminophenoxy)-tetrahydropyran*, J. Pharm. Sci., *62* (1973) 1892—1894.
35. RIEDLER, R. și SCHOETENSACK, W.: *Zur Pharmakologie von Butylmalonsäure-mono-(1.2.-Diphenyl-hydrazid) Calcium (Bumadizon-Calcium)*, Arzneim.-Forsch., *23* (1973) 1215—1225.
36. SCHALLENBERGER, R. S. și ACREE, T. E.: *Molecular theory of sweet taste*, Nature, *215* (1967) 480—482.
37. SCHOBER, P. C., BOWERS, P. W. și SMITH, S. E.: *Low stereospecificity of quinine taste receptors*, J. Pharm. Pharmacol., *30* (1978) 111—112.
38. SINKULA, A. A.: *Chemical modification of erithromycin: Synthesis and preliminary bioactivity of selected amides and esters*, J. Pharm. Sci., *63* (1974) 842—848.
39. SINKULA, A. A.: *Design of improved taste properties through structural modification*, în *Design of pharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., B. Roche) A. Ph. A. Washington (1977) 422—445.
40. SINKULA, A. A. și LEWIS, C.: *Chemical modification of lincomycin: Synthesis and bioactivity of selected 2,7-dialkylcarbonate esters*, J. Pharm. Sci., *62* (1973) 1757—1760.
41. SINKULA, A. A., MOROZOWICH, W. și ROWE, E. L.: *Chemical modification of clindamycin. Synthesis and evaluation of selected esters*, J. Pharm. Sci., *62* (1973) 1106—1111.
42. SINKULA, A. A., MOROZOWICH, W., LEWIS, C. și Mc. KELLAR, F. A.: *Synthesis and bioactivity of lincomycin 7-monoesters*, J. Pharm. Sci., *58* (1969) 1389—1392.
43. SINKULA, A. A. și YALKOWSKY, S. H.: *Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: Prodrugs*, J. Pharm. Sci., *64* (1975) 181—210.
44. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overview and definition*, în *Pro-drugs a novel delivery system* (Ed. T. Higuchi și V. Stella) *ACS Symposium Series*, Washington D.C. (1975) 1—116.
45. TANCREDI, T. și TEMUSSI, P.: *Three dimensional mapping of the bitter taste receptor site*, Chem. Senses Flavour, *41* (1979) 259—265.
46. VERKADE, P. E.: *On organic compounds with a sweet and a bitter taste*, Farm., ed. Sci., *23* (1968) 248—291.
47. VOMEL, V. și SPINGLER, H.: *Ein neuer geschmackfreier Chloramphenicol-Ester (Chloramphenicol-3-stearoylglycolat)*, Arzneim.-Forsch., *8* (1958) 123—126.
48. ZIENTY, F. B.: *Symposium Sweeteners* (Ed. G. E. Inglett), Avi Publ. Co., Westport, Connecticut (1974) 141—144.
49. ZINNER, H., ZELCK, U. și REMBARZ, G.: *Mannich-basen des Sacharins*, J. Prakt. Chem., *8* (1959) 155—159.

5. MODULAREA PROPRIETĂȚILOR FIZICO-CHIMICE ALE SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE PENTRU DEPĂȘIREA BARIERELOR FARMACEUTICE

Biodisponibilitatea preabsorbtivă a substanțelor medicamentoase este condiționată de natura formulării și a formei farmaceutice în care se administrează. Alegerea formei farmaceutice optime este de multe ori limitată de proprietățile fizico-chimice neadecuate ale substanței, care nu permit condiționarea în forma farmaceutică dorită.

Pentru soluționarea acestui dezavantaj se recurge principial la două procedee: a. utilizarea adjuvanților și aplicarea unei tehnologii corespunzătoare; b. modularea proprietăților fizico-chimice ale substanței active. Acest al doilea aspect reprezintă una dintre preocupările moderne ale *design*-ului substanțelor medicamentoase [1].

Pentru depășirea barierelor farmaceutice, modulările structurale vor aborda modificarea stării de agregare, înlăturarea higroscopicității, asigurarea unei solubilități convenabile în apă, asigurarea stabilității soluțiilor apoase.

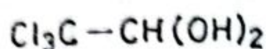
5.1. MODIFICAREA STĂRII DE AGREGARE

Condiționarea unor compuși sub formă de pulberi, comprimate, pilule sau drajeuri reclamă din partea acestora o stare de agregare solidă, o anumită dimensiune și formă a cristalelor.

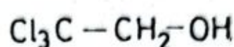
Substanțele medicamentoase lichide nu pot fi condiționate cu ușurință în aceste forme farmaceutice. Ele pot fi transformate în compuși solizi, cristalizați dependent de structura lor chimică, în special prin formare de săruri sau complecși, fie prin utilizarea unor *prodrug*-uri solide. Astfel, o serie de baze organice: anestezice locale, antihistaminice, simpaticomimetice care sînt lichide, se utilizează sub formă de săruri solide: clorhidrați, sulfați, tartrați etc. Nicetamida lichid vîscos, se com-

plexează cu rodanură de calciu, complexul solid obţinut reprezentînd raportul 2 : 1 [cit. 9].

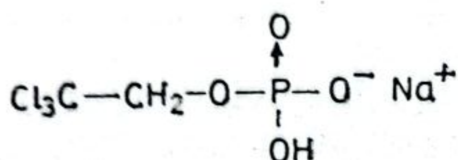
Analog cloralhidratului (5.I), considerat un precursor al tricloretanolului (5. II), care este un lichid corosiv, cu punct de fierbere ridicat, au fost propuse alte cîteva *prodrug*-uri solide printre care menţionăm: triclorphos (5. III), bis-tricloretil carbonatul (5. IV) şi tricloretil-(4-acetamido-fenil)-carbonatul (5.V). Aceşti compuşi prezintă şi avantajul de a reduce considerabil iritabilitatea gastrică [cit. 32].



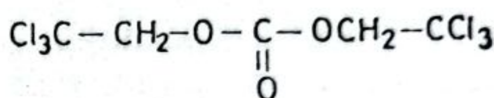
5.I



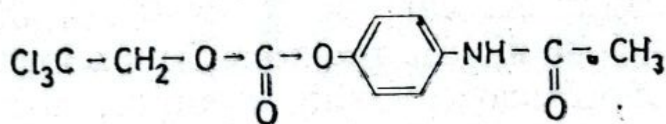
5.II



5.III



5.IV



5.V

Există însă şi reversul situaţiei cînd pentru condiţionarea anumitor forme farmaceutice se preferă starea de agregare lichidă. De exemplu, în unele situaţii în locul gaiacolului cristalizat se prescrie *Guajacolum liquidum*, care se prepară, după Pharm. Helv. V, [28] prin amestecarea a 100 părţi gaiacol topit cu 0,5 părţi creozot, cînd rezultă un eutectic lichid.

Alegerea judicioasă a formei polimorfe optime a substanţelor active reprezintă de asemenea o preocupare foarte importantă a specialiştilor, ea fiind implicată în condiţionarea unor forme farmaceutice convenabile (cap. 5.3.1), influenţînd calitatea preparatelor respective, atît sub raportul stabilităţii (cap. 5.2) cît şi al eficienţei (cap. 6.1.1.2) [14].

5.2. ÎNLĂTURAREA HIGROSCOPICITĂŢII

Un mare dezavantaj al unor compuşi este higroscopicitatea. Această proprietate nedorită îngreunează manipularea substanţelor respective şi influenţează negativ exactitatea dozajului şi

conservabilitatea. Pentru înlăturarea higroscopicității se recurge la substituirea unor baze higroscopice cu săruri nehigroscopice sau prin substituirea unor săruri higroscopice cu baze sau alte săruri nehigroscopice (tabelul 5.1).

Tabelul 5.1

Înlăturarea higroscopicității

Compus higroscopic	Compus nehigroscopic
Hexahidrat de piperazină	Adipat de piperazină
Clorhidrat de adrenalină	Adrenalină bază
Clorhidrat de pilocarpină	Nitrat de pilocarpină

Există și unele situații în care higroscopicitatea este dependentă de modificația polimorfă a compușilor. Astfel, spre exemplu, în cazul clorhidratului de clordiazepoxid au fost descrise încă din 1967 [4] două forme cristaline studiate cu ajutorul difracției razelor X, care se diferențiază din punctul de vedere al higroscopicității. În practica farmaceutică va fi preferată utilizarea modificației nehigroscopice, ușor de obținut prin respectarea unor condiții de cristalizare bine determinate.

5.3. OPTIMIZAREA SOLUBILITĂȚII ÎN APĂ A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE DESTINATE UZULUI PARENTERAL SAU FORMULĂRII CA SOLUȚIE APOASĂ PENTRU UZUL EXTERN

O condiție indispensabilă pentru condiționarea substanțelor medicamentoase sub formă de soluții este solubilitatea lor satisfăcătoare în apă. Solubilitatea substanțelor medicamentoase în apă este dependentă în primul rînd de structura lor chimică iar pentru cele cristaline și de energia de cristal reflectată prin punctul de topire.

Apa, solventul cel mai polar dizolvă cu ușurință substanțele polare pe baza principiului „similia similibus solvetur". Moleculele polare se caracterizează printr-un moment electric permanent determinat de natura atomilor și a legăturilor chimice stabilite între ei. Sînt solubili în apă, electroliții (acizi, baze, săruri, compuși cuaternari de amoniu), a căror ioni se înconjoară

de moleculele apei atrase prin forțe ion-dipol și substanțele organice, care posedă grupări hidrofile caracterizate prin dublete de electroni, capabile să formeze legături de hidrogen cu moleculele apei (OH, SH, COOH, NH_2, CHO, CO). În seriile omologe, solubilitatea scade pe măsură ce crește masa moleculară ; ea este mai mare pentru catenele ramificate decît pentru cele liniare cu același număr de atomi de carbon ; formele izomere cis sînt mai solubile decît izomerii trans ; izomerii cu puncte de topire mai joase se dizolvă mai ușor decît cei cu puncte de topire mai ridicate.

Forțele de atracție între moleculele apei și cele ale substanței trebuie să depășească forțele de atracție existente între moleculele apei ca și pe acelea existente între moleculele substanței de dizolvat. Fenomenul de ordin fizic este însoțit, uneori, de fenomene chimice reflectate în procesul de hidratare (solvatare). Solubilitatea va fi cu atît mai puternică cu cît substanța este mai polară.

Adeseori însă, substanțele medicamentoase nu dispun de o solubilitate suficientă și din acest motiv aducerea lor în soluție creează unele dificultăți de formulare, care numai în unele cazuri pot fi rezolvate prin aplicarea unei tehnologii de solubilizare adecuată.

O modalitate de optimizare a solubilității bazată pe proprietățile fizice ale substanțelor medicamentoase constă în realizarea și selecționarea modificărilor polimorfe cu solubilitatea cea mai convenabilă.

O cale mai eficientă de soluționare a hidrosolubilității este calea chimică a modulărilor structurale constînd în : a. obținerea de săruri hidrosolubile ; b. obținerea de complecși hidrosolubili ; c. introducerea de grupări polare, respectiv sinteza de analogi și de *prodrug*-uri.

5.3.1. IMPORTANȚA POLIMORFISMULUI

Polimorfismul, prezent la un număr însemnat de substanțe medicamentoase, determină proprietăți fizico-chimice și biologice diferite, în cadrul aceleeași specii moleculare, motiv pentru care alegerea judicioasă a structurii cristaline adecuate reprezintă o preocupare de seamă, optimizarea solubilității realizîndu-se prin alegerea modificației cristaline cu solubilitatea cea mai mare. Se apreciază că 1/3 din totalitatea substanțelor organice au proprietăți polimorfe dintre care se remarcă derivații barbiturici (11 din 22 compuși), hormonii sexuali (11 din 16 com-

puşi), steroide importante din grupul corticosteroizilor şi glicozidelor cardiotonice (19 din 35 compuşi) şi sulfamide (30 din 50 compuşi) [cit. 14].

Formele polimorfe se diferenţiază prin diagramele de difracţie ale razelor X, spectrul IR, puncte de topire, densitate, solubilitate, stabilitate fizică şi chimică etc. Modificările cristaline se pot transforma reciproc unele în altele (enantiotropie) dar mai ales se observă tendinţa de transformare monotropă a formei instabile în forma stabilă. În general, un compus cristalin este mai greu solubil decît compusul amorf, iar formele monotrope prezintă puncte de topire mai ridicate, stabilitatea chimică cea mai mare şi solubilitatea cea mai redusă (tabelul 5.2).

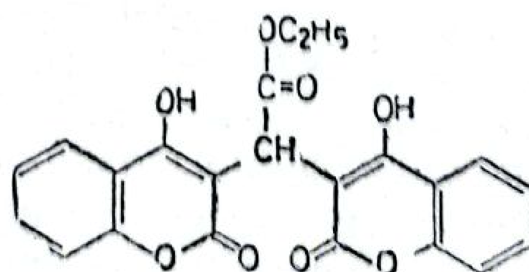
Tabelul 5.2

Variaţii ale proprietăţilor fizico-chimice a unor forme polimorfe [cit. 9].

Sistem	Substanţă	Formă polimorfă	P.t. °C	Solubilitate în apă
monotrop	riboflavina	I	291—293	60 mg/l
		II	278	80 mg/l
		III	283	1200 mg/l
enantiotrop	metilprednisolona	I	205	0,075 mg/l
		II	230	0,16 mg/l

Anticoagulantul de sinteză tromexanul (5.VI) prezintă fenomenul de dimorfism. Modificaţia I, stabilă, se topeşte la 177—182° şi are o solubilitate de 8,9 mg/100 ml la 20°, iar modificaţia II, metastabilă, se topeşte la 153—160° şi are o solubilitate superioară de 15,3 mg/100 ml la 20° [5].

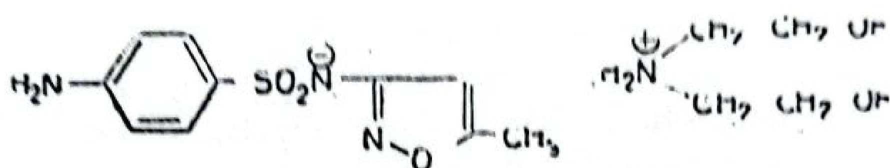
Exemple asemănătoare pot fi date şi din seria derivaţilor barbiturici [22], sulfamidelor [20, 21], indometacinului [3] şi hormonilor steroidici [cit. 14].



5.VI

5.3.2. TRANSFORMAREA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE DE TIP ACIZI SAU BAZE ÎN SĂRURI HIDROSOLUBILE

Solubilitatea redusă în apă a unor acizi şi baze organice medicamentoase este bine cunoscută, fapt pentru care, în practica farmaceutică, se utilizează frecvent sărurile lor mult mai solubile. Astfel menționăm utilizarea largă a sărurilor de sodiu, mai rar de calciu, potasiu sau magneziu sau a sărurilor cu baze organice hidrofile: etanolamina, dietanolamina, THAM (trihidroximetilamino-metan) ca modalitate de solubilizare a acizilor carboxilici, acizilor barbiturici, a unor sulfamide, ca de exemplu, sarea sulfametoxazolului cu dietanolamina (5.VII).

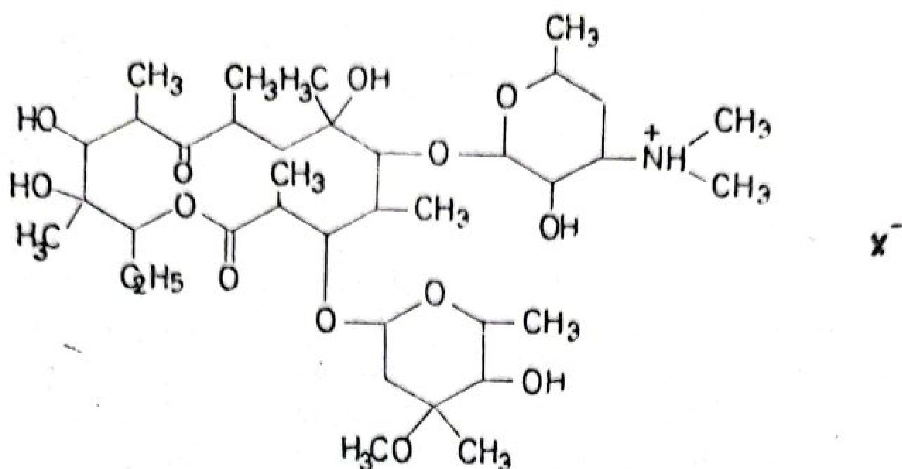


5 VII

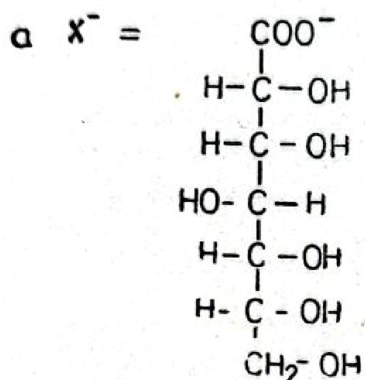
Pentru solubilizarea bazelor aminice se poate recurge la obținerea sărurilor cu acizi anorganici: clorhidrați, sulfați, nitrați, fosfați, cu acizi organici, în special acizi-alcooli mono sau polihidroxilici: lactați, citrați, tartrați, în cazul eritromicinei, glucoheptonat (5. VIIIa) sau lactobionat (5. VIIIb) şi, mai rar, săruri de tip bromhidrați, iodhidrați, acetați, succinați, fumarați, levulinați, metansulfonați sau salicilați.

În scopul potențării acțiunii s-a recurs la obținerea unor săruri solubile între componente acide şi bazice cu acțiune sinergică. Un exemplu interesant îl oferă sarea aminofenazonei cu fenilbutazona, care intră în compoziția preparatului injectabil Rheopyrine (5. IX) sau fintozidul (5. X), sarea izoniazidei cu PAS [10].

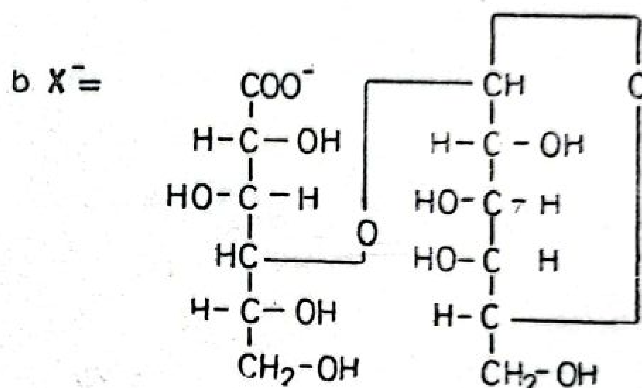
Cuaternizarea aminelor poate servi la creşterea hidrosolubilității. Exceptînd sărurile cuaternare labile (cap. 5.3.5.1.4), cuaternizarea nu reprezintă modalitatea cea mai bună de promovare a solubilității, deoarece acțiunea farmacologică pentru o serie de substanțe medicamentoase poate fi modificată mai mult sau mai puțin profund. Procedeul a fost utilizat cu o extindere limitată la cuaternizarea unor amine terțiare anticolinergice cînd, în afara unei hidrosolubilități mărite, s-au putut optimiza şi efectele lor selective, eliminîndu-se acțiunea lor asupra sistemului nervos central [cit. 9].



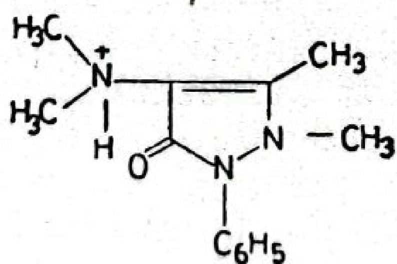
a $X^- =$

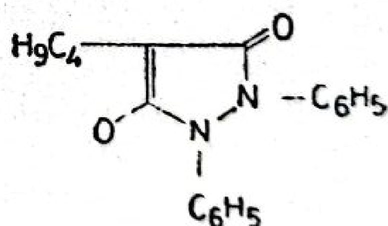


b $X^- =$

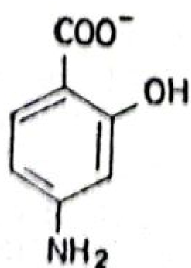


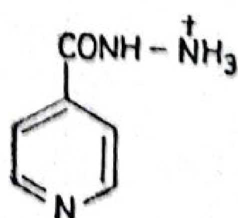
5 VIII





5 IX





5.X

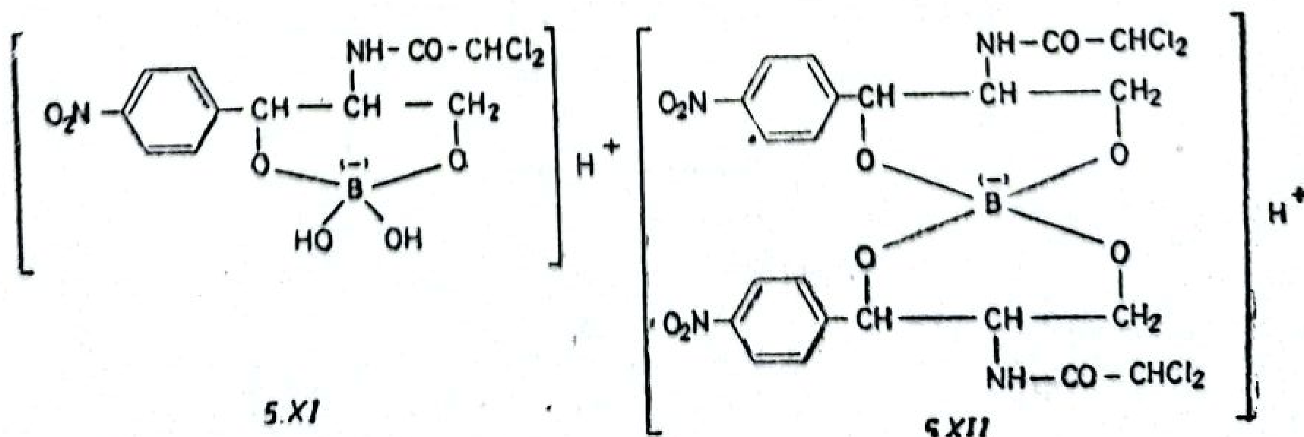
5.3.3. OBȚINEREA DE COMBINAȚII MOLECULARE ȘI COMPLECȘI

În practica farmaceutică s-au utilizat, în mod empiric, în scopul măririi solubilității în apă a unor substanțe acide, o serie de combinații moleculare, cărora, în mod greșit, li s-a atribuit mult timp caracterul unor săruri duble.

WAGNER [cit. 9] face o prezentare de ansamblu a realizărilor dobîndite în acest domeniu accentuînd în special asupra importanței combinațiilor moleculare ale purinelor, pirazolonelor și derivaților barbiturici. Cercetările lui HÜCKEL și ROSNIUS [18] au relevat natura acestor combinații care sînt reprezentate prin asociații moleculare complexe, în care este respectat un raport stoichiometric bine determinat. Dintre combinațiile moleculare cele mai reprezentative menționăm cafeina cu benzoatul de sodiu, cafeina cu salicilatul de sodiu, teobromina cu salicilatul de sodiu.

Administrarea parenterală a fierului este indicată relativ rar și numai atunci cînd terapia orală nu este posibilă datorită unor afecțiuni gastrointestinale grave sau este ineficientă în cazul unor anemii foarte avansate. Pentru uzul parenteral se utilizează în special complecșii fierului (III), ferizaharatul, feripoliizomaltozatul (Ferrum Haussmann), ferisorbitol-citratul sau feridextranul (Myofer).

Condiționarea cloramfenicolului sub formă de colir ridică problema solubilizării sale în apă. Utilizarea hemisuccinatului de cloramfenicol și sodiu, ușor solubil în apă, nu a dat rezultate bune deoarece enzimele oculare nu sînt capabile să scindeze esterul la compusul părinte activ. Acest dezavantaj a putut fi remediat prin asocierea cloramfenicolului cu acidul boric și tetraboratul de sodiu, metodă oficializată și de Farmacopeea Română ed. IX [12], cînd are loc formarea unor complecși solubili stabili (5. XI; 5. XII) asigurîndu-se totodată și izotonia soluției [11].



5.XI

5.XII

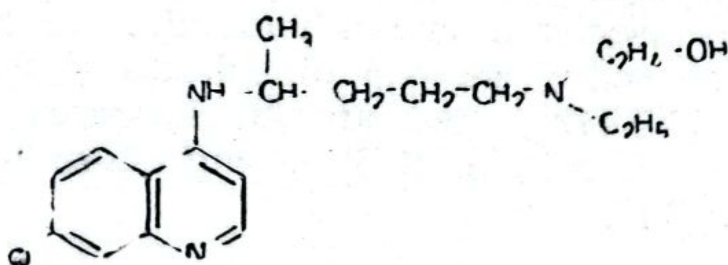
5.3.4. ANALOGI

Analogii cu solubilitate mărită s-au abordat prin introducerea de grupări hidrofile pe scheletul substanței active, avînd în vedere precauțiile prezentate la cap. 2.1.1. Grupările polare introduse sînt hidroxil, hidroxialchil, carboxil, sulfonil, amino, metilensulfonil etc.

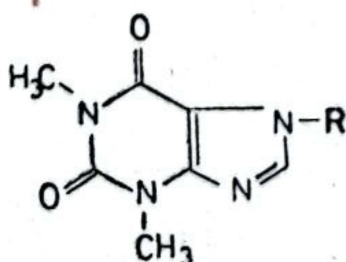
5.3.4.1. ANALOGI OBȚINUȚI PRIN INTRODUCERE DE GRUPĂRI POLARE: HIDROXIL, HIDROXIALCHIL, POLIHIDROXIALCHIL

Un procedeu important pentru optimizarea solubilității constă în introducerea grupărilor polare menționate, cînd hidrosolubilitatea și liposolubilitatea suferă o variație gradată, iar proprietățile farmacologice ale substanței active sînt în general conservate. Datorită faptului că aceste modificări structurale nu conduc la compuși ionici sau ionogeni, caracterizați prin inducerea unei reactivități chimice specifice, această cale oferă o serie de avantaje care au fost exploatate în vederea preparării unor compuși hidrosolubili din multe clase de medicamente. Astfel, prin introducerea unei grupări hidroxil în catena alifatică a clorochinei s-a obținut un alt antimalaric important, hidroxiclorochina (5. XIII), care intră în compoziția preparatului pentru uz parenteral, Delagyl.

Introducerea unor resturi hidroxialchilice a dus la rezultate favorabile, cum ar fi în cazul teofilinei (5. XIV) ai cărei derivați, obținuți pe baza acestui principiu, se utilizează larg în terapie [19].



5 XIII



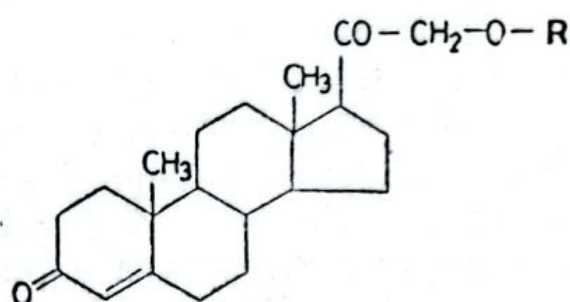
R = H TEOFILINA

R = $-CH_2-CH_2-OH$ CORDALIN

R = $-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$ CORONARIN

R = $-CH_2-CH(OH)-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-OH$ XANTINOL

Pe baza observației că glicozidele digitalice sînt mai solubile în apă și mai active decît agliconii respectivi, s-au intreprins cercetări privind prepararea de N- sau O-glicozide, ale unor compuși greu solubili în apă în a căror molecule preexistau grupări hidroxil sau amino și care aparțin unor clase chimice și farmacologice foarte diferite. Pentru introducerea resturilor polare polihidroxialchilice au servit glucidele: glucoză, galactoză, lactoză sau maltoză. Vom menționa aplicarea acestui principiu de către MEYSTRE și MIESCHER [26] la solubilizarea dezoxicorticosteronei (5.XV) contribuind la obținerea unor compuși destinați administrării parenterale și asigurării unui efect prompt.



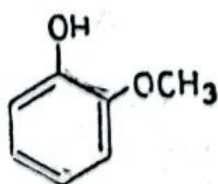
	Solubilitate în apă
R = GLUCOZĂ	12 g/l
R = GALACTOZĂ	22 g/l
R = LACTOZĂ	34 g/l
R = LACTOZIDO-GLUCOZĂ	NELIMITAT

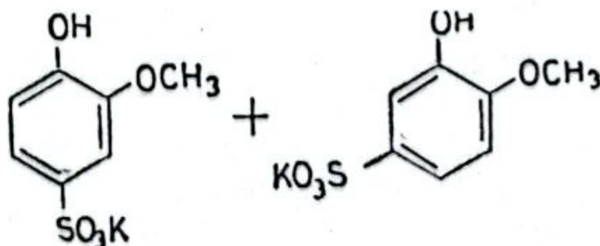
5 XV

5.3.4.2. ANALOGI OBȚINUȚI PRIN INTRODUCERE DE GRUPĂRI HIDROFILE ACIDE SAU BAZICE DERIVATIZABILE

Introducerea directă a unor grupări polare acide: carboxilice sau sulfonice urmată de neutralizare atrage în general după sine pierderea avansată a lipofilicității și modificarea acțiunii biologice a moleculei inițiale, existînd numai puține cazuri în care ea rămîne nemodificată.

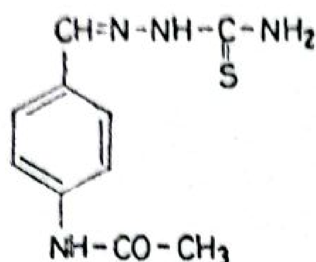
Așa, de exemplu, derivatul obținut prin sulfonarea gaiacolului se utilizează, ca sare de potasiu, sub denumirea tiocol (5.XVI) nu succedaneu solubil al gaiacolului (5.XVII).

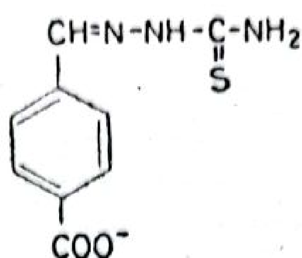


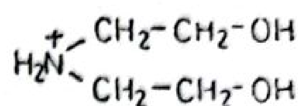


5.XVI 5.XVII

Prin substituirea funcției acetamino din molecula contebenului (5.XVIII), insolubil în apă, prin gruparea carboxil s-a obținut un derivat care, sub forma sării cu dietanolamina, formează solvotebenul (5.XIX) [cit. 9].





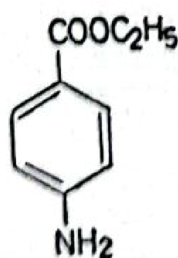


5 XVIII

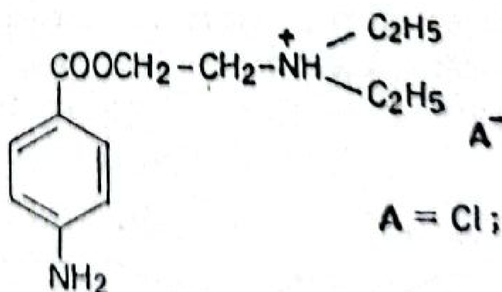
5 XIX

O altă cale mult abordată constă în încercările de solubilizare a unor principii active, prin introducerea unor catene bazice, care, sub forma sărurilor lor, să poată îndeplini acest deziderat. Resturile bazice introduse trebuie însă să imprime noului compus o bazicitate suficient de puternică pentru a putea forma cu acizii, săruri cu o reacție pe cît posibil neutră. Acest principiu a stat la baza prospectării unor anestezice locale, din seria esterilor bazici, al căror prototip este procaina (5.XXI). Astfel, anestezina (5.XX), ester greu solubil în apă, a fost supusă unor modulări structurale, care au constat în înlocuirea componentei alcoolice alifatice — etanolul — prin dietilaminoetanol, capabil, datorită funcției bazice, să formeze, cu acizii, săruri solubile, clorhidrați, nitrați, bine tolerate (5.XXI).

Pe un principiu asemănător s-a bazat și obținerea unor esteri ai cloramfenicolului cu aminoacizi (cap. 5.3.5.1.1.).



5.XX



5.XXI

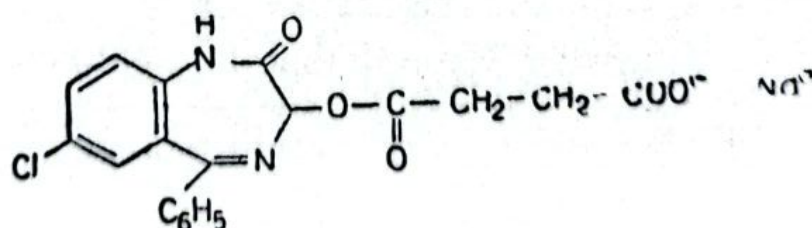
5.3.5. DERIVAŢI BIOREVERSIBILI (*PRODRUG*-URI)

Obţinerea compuşilor reversibili cu solubilitate mărită, constituie una dintre căile cele mai frecvent abordate pentru optimizarea solubilităţii unor compuşi în molecula cărora există grupe funcţionale: hidroxil, amină, amidă pretabile la modulările structurale impuse de acest deziderat. Menţionăm aplicarea a două tipuri de compuşi reversibili: a. compuşi bioreversibili prin hidroliză: esteri, amide, derivaţi metilensulfonici, compuşi N-Mannich şi b. compuşi bioreversibili prin ciclizare.

5.3.5.1. DERIVAŢI BIOREVERSIBILI PRIN HIDROLIZĂ

5.3.5.1.1. *ESTERI*

Esterificarea grupărilor hidroxil bioactive din molecula unor compuşi greu solubili, cu acizi bi- sau polibazici, a căror funcţie acidă, rămasă disponibilă, este susceptibilă pentru a forma săruri cu alcaliile sau alţi cationi anorganici sau organici, a constituit una dintre căile cele mai explorate pentru obţinerea unor compuşi hidrosolubili în majoritatea claselor de medicamente. Drept componente acide se utilizează în mod frecvent acidul fosforic, succinic, maleic, mai rar ftalic, condiţia majoră fiind conversia lor totală şi rapidă *in vivo* la compuşii părinte ,motiv pentru care ei sînt consideraţi *prodrug*-uri foarte valoroase. În cazul moleculelor chirale, bioreversibilitatea depinde de atacul enzimatic stereospecific, care poate prezenta variaţii în funcţie de specia animală, ceea ce implică precauţii deosebite la extrapolarea rezultatelor obţinute *in vivo* pe anumite specii de animale, la om, fapt relevat în cazul esterilor oxazepamului (5.XXII) [27].

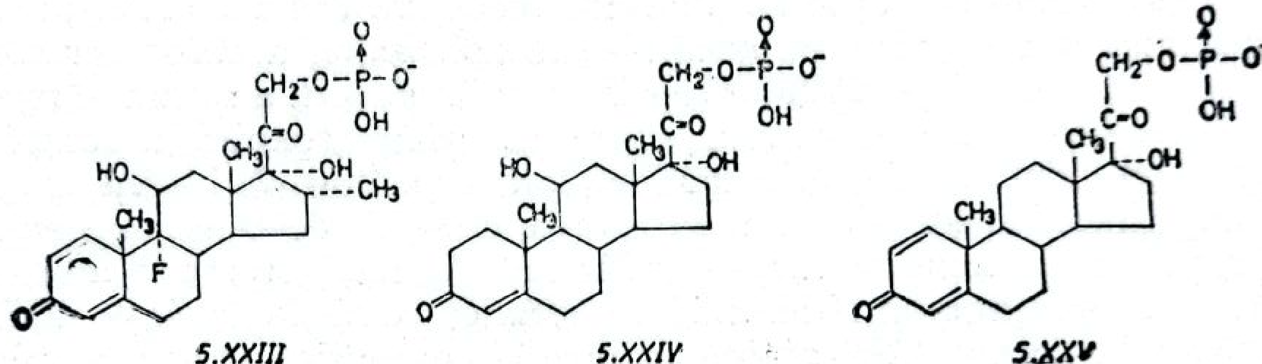


5.XXII

Monoesterfosfaţii sînt apreciaţi ca *prodrug*-uri unice, din punctul de vedere al bioactivităţii *in vivo* şi a stabilităţii soluţiilor *in vitro* [27]. Activitatea lor excelentă in *vivo* poate fi explicată prin răspîndirea largă a fosfatazelor în organism, precum şi prin specificitatea avansată de substrat a acestor enzime, care vor contribui la eliberarea rapidă a compusului părinte.

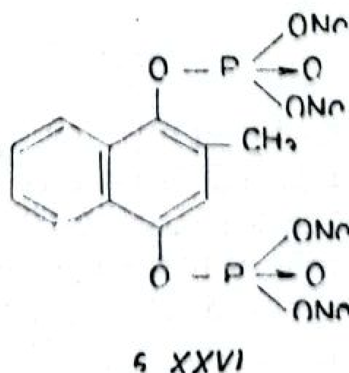
De asemenea, monoesterfosfaţii posedă o stabilitate excelentă unii fiind stabili în soluţie apoasă chiar 1—2 ani, deosebindu-se prin aceasta de majoritatea acil-esterilor. Sub formă dianionică, ei conferă soluţiilor apoase un pH în jur de 7, foarte favorabil şi din punctul de vedere al toleranţei [27].

Esterii fosforici au dobîndit o foarte largă aplicabilitate în seria vitaminelor, hormonilor steroidici, a unor antibiotice şi nucleozide antivirotice [15] de tip ribavirin, aciclovir etc. Cercetările efectuate au demonstrat că T/2, de conversie, a fosfatului de dexametazonă (5.XXIII) la compusul părinte *in vivo* este de aproximativ 10 minute [27]. Rezultate asemănătoare s-au obţinut şi cu 21-fosfatul hidrocortizonului (5.XXIV) sau al prednisolonului (5.XXV).

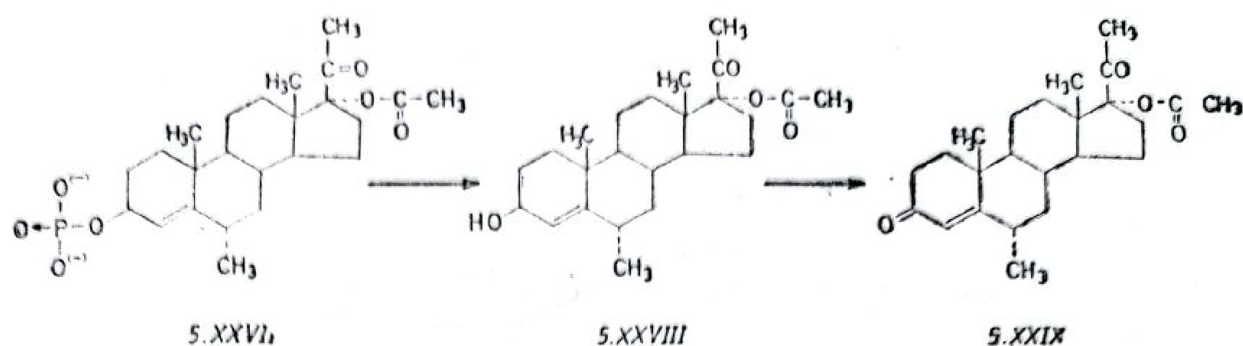


În seria vitaminelor s-au obţinut rezultate foarte bune prin sintetizarea unor derivaţi solubili ai vitaminei K. (5.XXVI)

În cazul enol-esterilor steroidici, de exemplu 3-β-fosfatul de 17-α-acetoxi-6-α-metilpregn-4-en-20-onă. (5.XXVII) reprezintă un *prodrug* hidrosolubil al medroxiprogesteronei (5.XXVIII) [27]. Studiile efectuate au relevat că activitatea progestativă a esterului fosforic a fost comparabilă cu cea a medroxiprogesteronei. Esterul se scindează rapid, fapt confirmat prin cercetări *in vitro* cu fosfatază alcalină, avînd loc concomitent şi conversia la compusul cetonic părinte (5.XXIX) schema 5.1).



5.XXVI



Schema 5.1: Bioconversia 3-beta-fosfatului de 17-α-acet-oxi-6-α-metilpregnen-4-en-20-onă la medroxiprogesteron (după MOROZOWICH [27]).

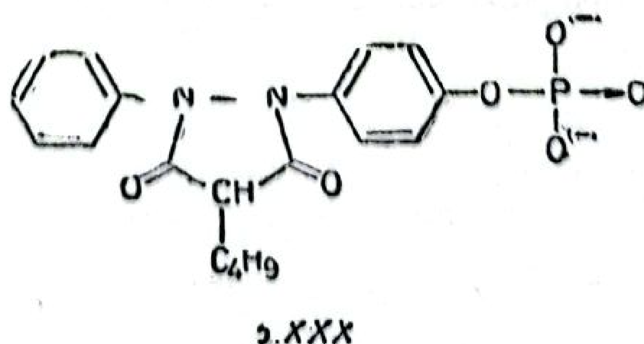
2-Fosfatul clindamicinei reprezintă un *prodrug* hidrosolubil care permite condiționarea antibioticului sub forma unei soluții injectabile stabile și nedureroase, cu efect prompt, datorită clivării rapide a esterului la compusul părinte (cap. 4.2.2).

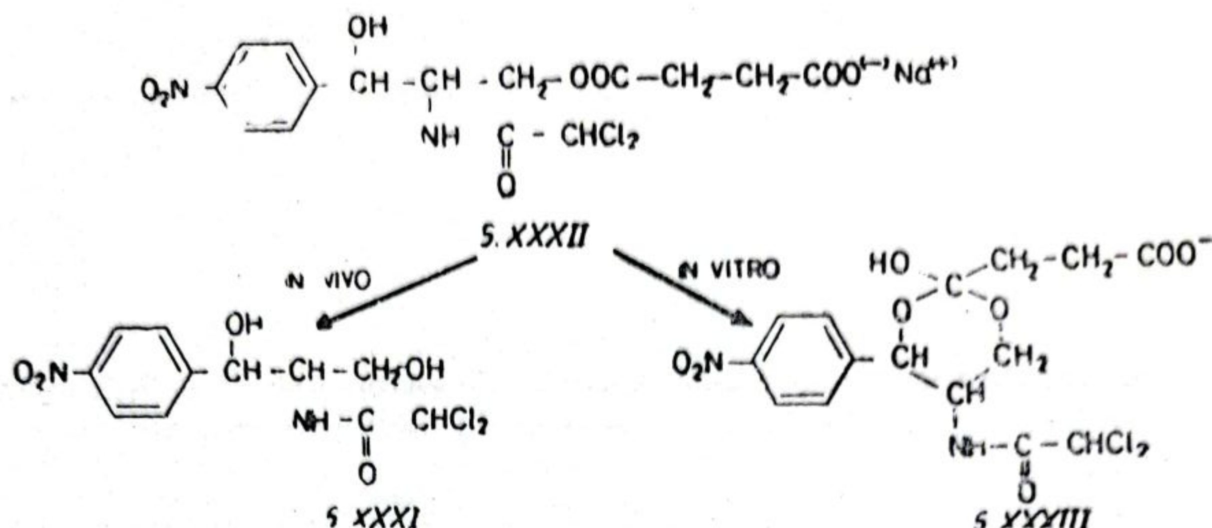
În mod asemănător se comportă fosfatul oxifenbutazonei (5.XXX), un *prodrug* solubil al acesteia care este caracterizat prin aceleași proprietăți favorabile privind biodisponibilitatea și stabilitatea soluției apoase [27].

O aplicare, de asemenea, foarte largă au dobîndit-o esterii hemisuccinici ai unor molecule bioactive din grupul hormonilor corticosteroidici și antibioticelor, în special a cloramfenicolului (5.XXXI).

Eliberarea compusului părinte are loc *in vivo* sub acțiunea esterazelor din organism. Datorită faptului că esterii succinici ridică, de obicei, probleme referitoare la stabilitatea lor în soluție, condiționarea și livrarea se face sub formă de pulbere liofilizată.

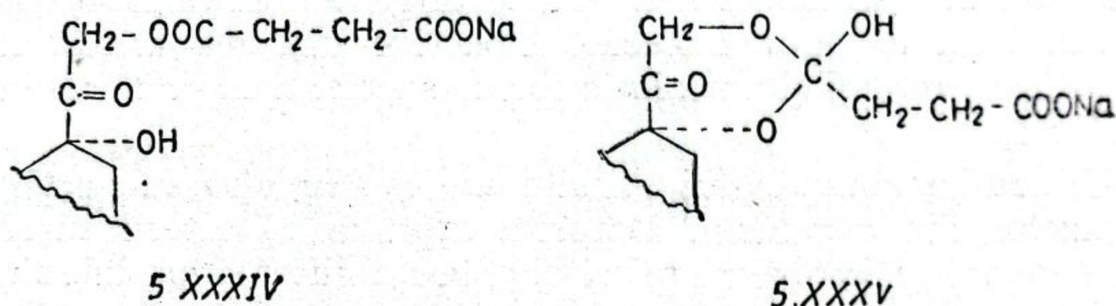
SANDMANN și colab. [29], studiind stabilitatea soluțiilor apoase de hemisuccinat de cloramfenicol și sodiu (5.XXXII), au pus în eidență o reacție puțin obișnuită de interacțiune a grupării succinil cu alcoolul secundar, ducînd la obținerea unui hemiortoester (5.XXXIII) (schema 5.2).





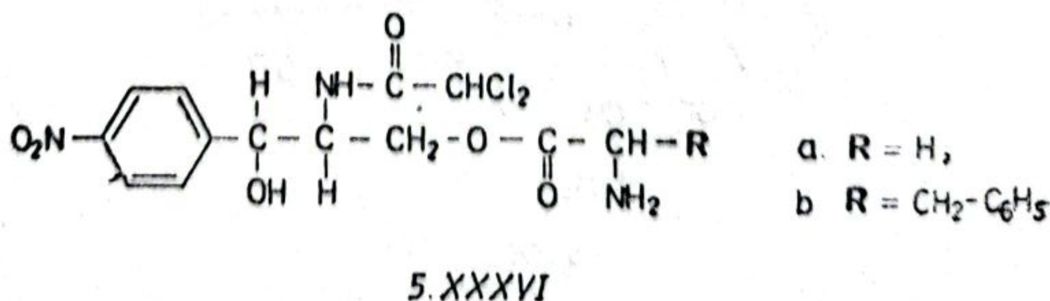
Schema 5.2: Comportamentul hemisuccinatului de cloramfenicol și sodiu *in vivo* și în soluție, *in vitro* (după SANDMAN și colab. [29]).

O reacție similară este posibilă și pentru hemisuccinatul de hidrocortizon (5.XXXIV). Hemiortoesterul (5.XXXV) format (schema 5.3) fiind mai stabil față de acțiunea esterazelor, va putea fi eliminat sau metabolizat și pe alte căi.



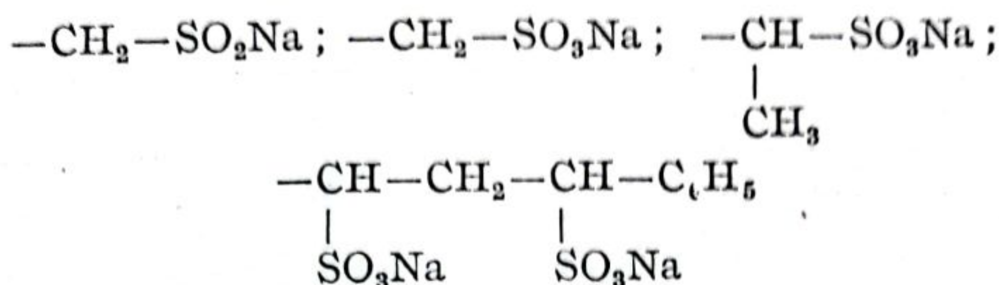
Schema 5.3: Comportamentul hemisuccinatului de hidrocortizon și sodiu în soluție (după MOROZOWICH [27]).

Interesantă apare și solubilizarea prin introducerea, drept componentă acilantă, a aminoacizilor. Această cale a fost abordată în cazul cloramfenicolului. Prin esterificarea hidroxilului primar cu glicină (5.XXXVI a) sau fenilalanină (5.XXXVI b) s-au obținut *prodrug*-uri solubile utilizate sub formă de săruri [23, 30, 34, 35].

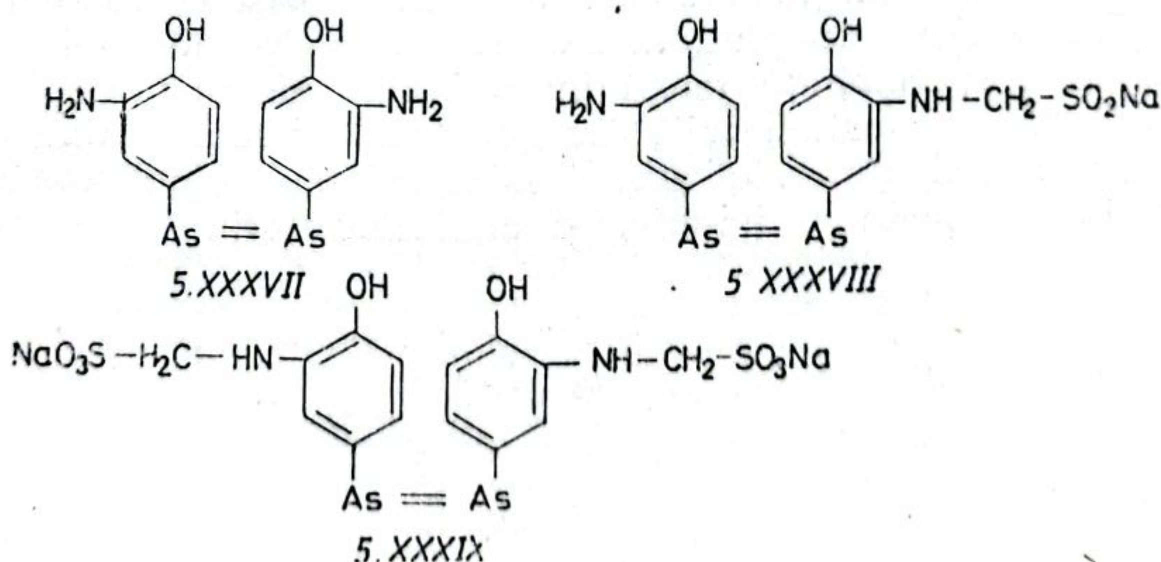


5.3.5.1.2. *DERIVAȚI METILENSULFONICI*

Introducerea indirectă a unor funcții acide s-a putut aplica în cazul unor molecule active, care conțin grupări funcționale amino, capabile să fie transformate în derivați solubili prin atașarea unor resturi polare de tipul:



Această modalitate a fost fructificată în mod deosebit în cazul obținerii derivaților solubili ai salvarsanului. Salvarsanul (5.XXXVII), datorită caracterului său amfoter poate forma săruri solubile atît la grupările amino, cît și la cele fenolice. Clorhidrații, datorită caracterului acid, sînt iritanți, iar sărurile alcaline foarte alterabile, ceea ce a făcut inutilizabile aceste căi de solubilizare și a stimulat cercetările, care au condus în final la obținerea neosalvarsanului (5.XXXVIII) miosalvarsanului (5.XXXIX).



Cercetările efectuate în seria diaminodifenilsulfonelor (5.XL), privind obținerea unor derivați hidrosolubili, au condus la recomandarea derivaților N-metilensulfonici care, pe lîngă o solubilitate corespunzătoare, au prezentat și o toxicitate redusă (tabelul 5.3).

Tabelul 5.3

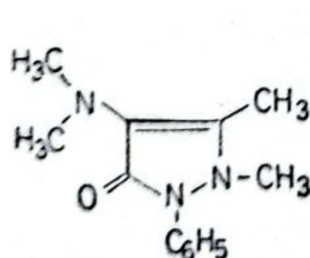
Sulfone hidrosolubile (după BÜCHI [9]).

$$R_1-NH-C_6H_4-SO_2-C_6H_4-NH-R_2$$

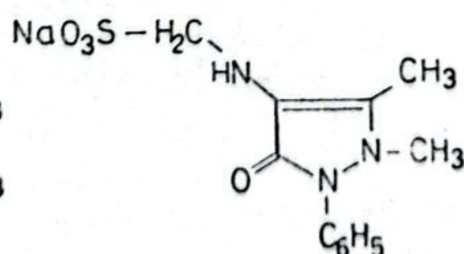
5.XL

Denumirea	R_1	R_2
Diaminodifenilsulfona	H	H
Diasona	CH_2-SO_2Na	CH_2-SO_2Na
Badulona	$CH(CH_3)-SO_3Na$	$CH(CH_3)-SO_3Na$
Promina	$HC(-SO_3Na)-(CHOH)_4-CH_2-OH$	$HC(-SO_3Na)-(CHOH)_4-CH_2-OH$
Sulfetrona	$HC(-SO_3Na)-H_2C-CH(-SO_3Na)-C_6H_5$	$HC(-SO_3Na)-H_2C-CH(-SO_3Na)-C_6H_5$

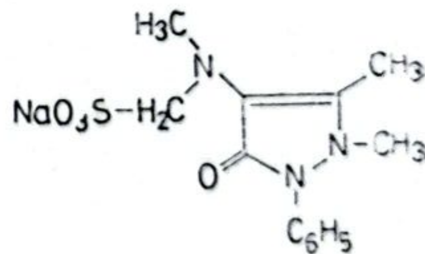
Aplicarea acestui principiu în cazul aminofenazonei (5.XLI) a dus la rezultate foarte bune, derivații metilensulfonici obținuți pretîndu-se la prepararea unor soluții apoase de concentrații pînă la 50%. În plus, acestor substanțe le-a fost conferită o anumită specificitate, melubrina (5.XLII) posedînd în special, activitate antireumatismală, iar novalgina (5.XLIII) fiind un analgezic mai puternic decît aminofenazona, care totodată posedă și însușiri antipiretice și antiinflamatorii.



5 XLI



5 XLII



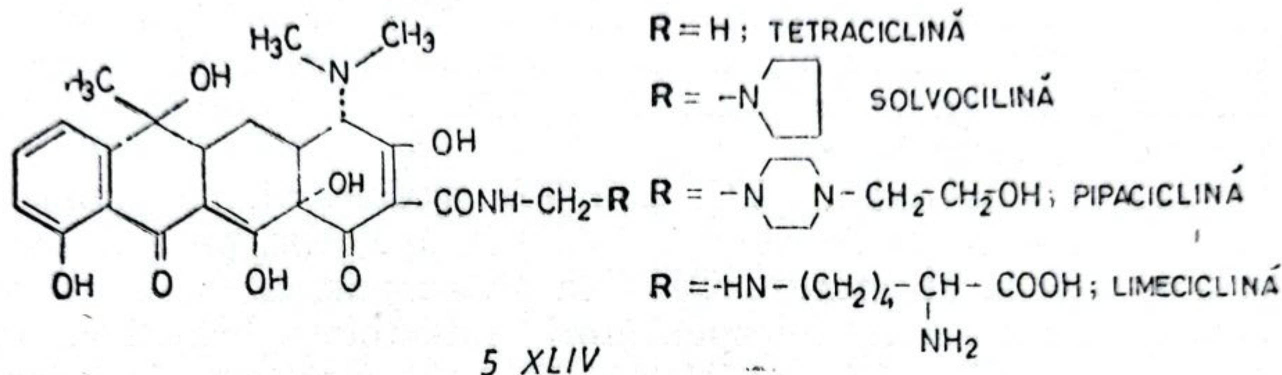
5 XLIII

5.3.5.1.3. *BAZE MANNICH*

Bazele N-Mannich reprezintă *prodrug*-uri care au fost utilizate inițial pentru creșterea solubilității în apă a compușilor amidici. Transformarea unui compus de tip amidic în bază

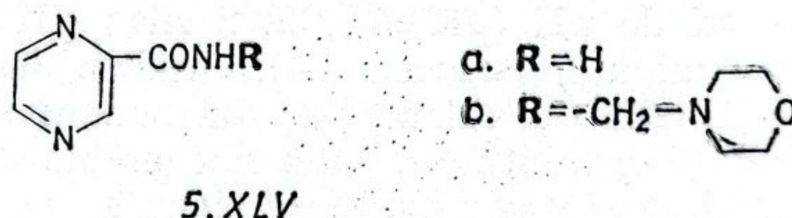
Mannich are loc prin condensarea amidei cu formol şi o bază secundară. Astfel, se introduce o entitate amidică uşor ionizabilă, care permite prepararea de derivaţi solubili. Bazele Mannich în organism se scindează cantitativ cu viteze determinate de pH-ul mediului şi diferiţi factori structurali.

Aplicarea acestui principiu în seria tetraciclinelor (5.XL) a permis obţinerea unor derivaţi hidrosolubili valoroşi, de exemplu solvocilină, pipaciclină sau limeciclină.



5 XLIV

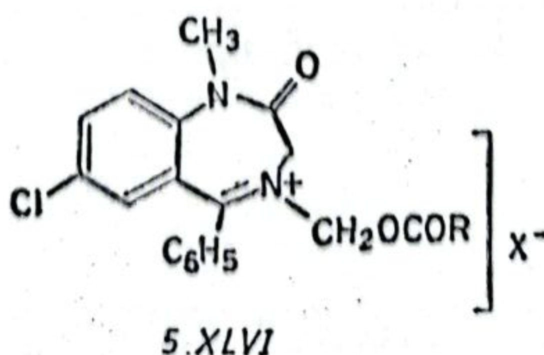
În mod asemănător, a fost potenţată solubilitatea tuberculostaticului pirazinamidă (5.XLV a) prin condensare cu formol şi morfolină la morfazinamidă (5.XLV b).



5.XLV

5.3.5.1.4. *BAZE CUATERNARE „LABILE"*

Recent a fost elaborată o nouă metodă de solubilizare prin transformarea unor baze heterociclice, aparent dificil derivatizabile, în baze cuaternare labile, prin aciloximetilare [2]. Compuşii obţinuţi sînt hidrolizaţi *in vivo* la compusul părinte activ. Aplicarea acestei metode a dat rezultate bune în cazul diazepamului (5.XLVI).



5.XLVI

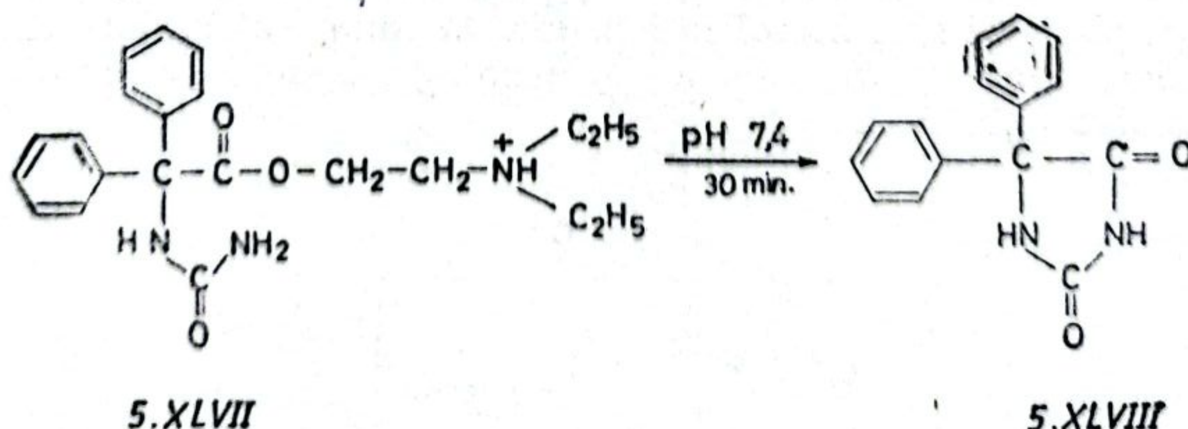
5.3.5.2. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN CICLIZARE

În ultimul timp literatura de specialitate semnalează preocupări privind abordarea unor noi *prodrug*-uri care sînt bioreversibile prin ciclizare (cap. 2.1.2.2) pentru substanțele aparent dificil derivatizabile sau ale căror derivați nu sînt compatibili cu pH-ul fiziologic [6, 7, 31, 33]. Din această categorie fac parte benzodiazepinele, barbituricele, hidantoinele, gama-lactonele și alte imide ciclice.

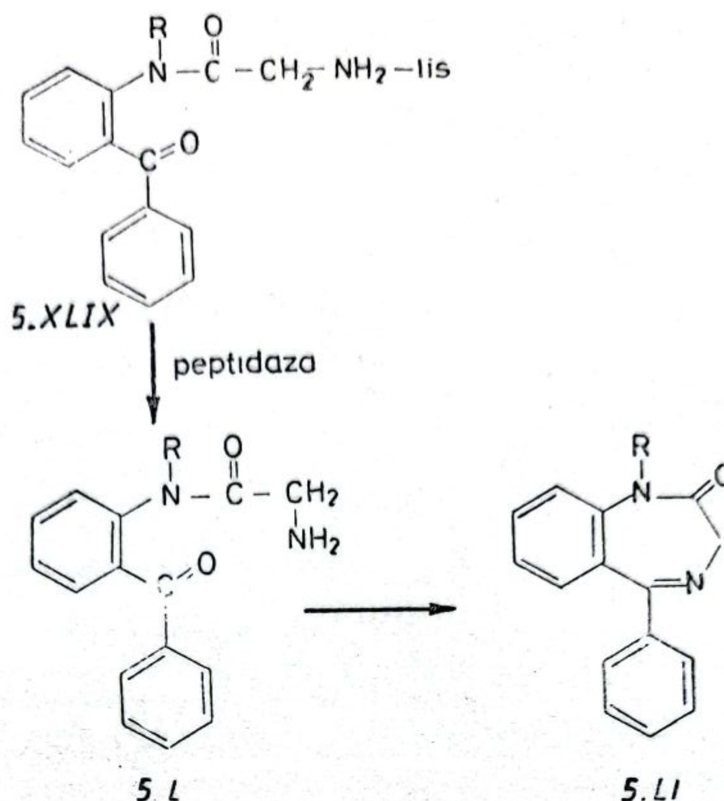
Cercetările asupra optimizării solubilității în apă, prin abordarea acestor *prodrug*-uri, au condus la rezultate bune în cazul hidantoinelor (fenitoină, mefenitoină, nitrofurantoină), diazepamului și altor benzodiazepine.

STELLA și colab. [33], avînd în vedere că, hidantoinele sub forma sărurilor de sodiu, solubile în apă, sînt prea alcaline și dureroase la injectare, propun ca *prodrug*-uri esterii bazici ai acizilor hidantoinici corespunzători hidantoinei bioactive. În acest scop, STELLA și HIGUCHI [31] sintetizează esterul acidului difenilhidantoinic cu dietilaminoetanolul sub formă de săruri, nitrat, sulfat (5.XLVII), fiind preferat sulfatul datorită unei solubilități mai bune în apă. Conversia esterului (5.XLVII) la hidantoină (5.XLVIII) este estimată prin T/2 la diferite valori de pH (pH = 5, la 3 zile; pH = 6, 11 ore; pH = 7, 4, 30 minute) (schema 5.4). Studiile farmacocinetice efectuate de GLASKO și colab. [13] au demonstrat că prohidantoina obținută prezintă un interes deosebit datorită solubilității sale ridicate în apă (308 mg/ml) și a conversiei rapide la difenilhidantoină. Produsul prezintă o bună biodisponibilitate la administrarea sa pe cale orală, cît și intramusculară sau intravenoasă.

O rezolvare analoagă s-a propus recent în cazul diazepamului care, datorită solubilității sale slabe în apă, este solubilizat



Schema 5.4: Bioconversia prin ciclizare a esterului bazic al difenilhidantoinei la hidantoină în condiții fiziologice (după STELLA și HIGUCHI [31]).



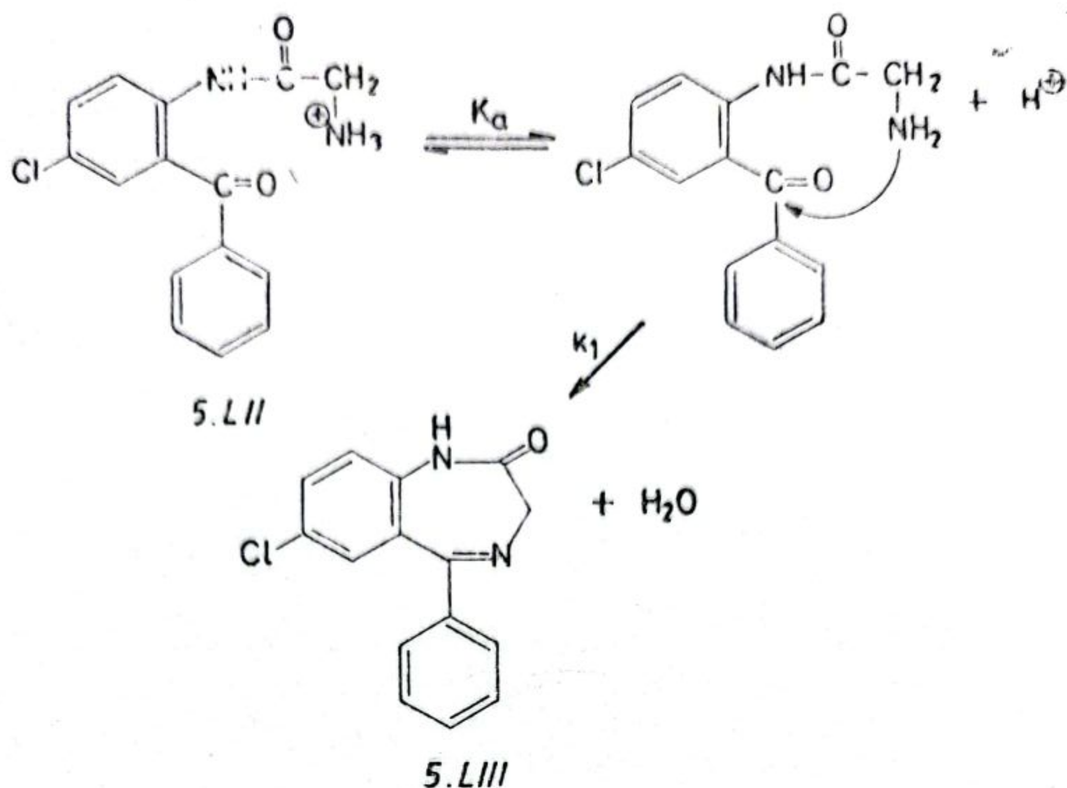
Schema 5.5: Bioconversia dipeptidei 2-aminobenzofenonei la benzodiazepină *in vivo* (după BUNGAARD [7]).

pentru uzul injectabil în propilenglicol, etanol și alți cosolvenți. Absorbția substanței active din aceste forme este înceată și incompletă datorită precipitării la locul de injectare, putînd totodată cauza durere și iritație locală sau chiar necroză.

Optimizarea hidrosolubilității diazepamului, în domeniul unui pH fiziologic, a fost efectuată recent [16, 17] prin considerarea că, dipeptidele 2-aminobenzofenonei (5.XLIX) pot servi ca *prodrug*-uri potențial hidrosolubile pentru diazepam și alte 1,4-benzodiazepine similare. Acestea, sub acțiunea peptidazelor, sînt scindate *in vivo* la 2-aminoacetamidobenzofenonă (5.L), care prin ciclizare spontană, trece în derivatul benzodiazepinic (5.LI) (schema 5.5).

BUNDGAARD [7] studiază cinetica și mecanismul reacției de ciclizare în soluție apoasă a 2-aminoacetamido-5-clor-benzofenonei (5.LII), considerată ca un *prodrug* cu ciclu deschis al demetildiazepamului (5.LIII).

Autorul constată că, la pH neutru sau alcalin, ciclizarea are loc cantitativ, T/2 al conversiei la pH 7,4 fiind de 15 minute. În mediu acid este favorizată prezența formei cu ciclul deschis. Dependența echilibrului de reacție de pH indică faptul



Schema 5.6: Mecanismul de ciclizare al derivatului 2-aminoacet-amido-5-clorbenzofenonei la N-demetildiazepam (după BUNDGAARD [7]).

că mecanismul reacției de ciclizare poate fi formulat ca o adiție intramoleculară nucleofilă a grupării amino neprotonate la carbonilul benzofenonei (schema 5.6).

BIBLIOGRAFIE

1. ARIENS, E. J.: *Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulation*, în *Drug design*, vol. II, Academic Press, New York, London (1971) 1–127.
2. BODOR, N.: *Novel approaches for the design of membrane transport properties of drugs*, în *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs*, cap. 7 (Ed., B. Roche) APA, Washington (1977) 99–135.
3. BORKA, L.: *The polymorphism of indomethacine*, Acta Pharm. Suec., *11* (1974) 295–304.
4. BORTOLETTI, B., FRANCESCONI, G., PERLOTO, T. şi VIGNOLO, M.: *Dimorfismo dei cristali del clorodiazepossido cloridrat*, Farm. ed. pr., *22* (1967) 34–39.
5. BRANDSTATTER-KUHNERT, M. şi MARTINEK, A.: *Effect of polymorphism on the solubility of pharmaceuticals*, Microchim. Acta, *5–6* (1965) 909–919.
6. BUNDGAARD, H. şi LARSEN, C.: *Pro-drugs as delivery system. Cyclization of methyl esters of succinamic and glutaramic acids to the corresponding*

imides (Phensuximide and glutethimide) in aqueous solutions, Acta Pharm. Suec., *16* (1979) 309–318.
7. BUNDGAARD, H.: *Pro-drugs as drug delivery systems. IX. Reversible cyclization kinetics of 2-aminoacetamido-5-chlorobenzophenone to demethyldiazepam in aqueous solution*, Acta Pharm. Chemi. Sci. Ed., *8* (1980) 15–28.
8. BUNTON, C. A., LEWELLYN, D. R., OLDHAM, K. G. şi VERNON, C.A.: *The reactions of organic phosphates*, Part. I. *The hydrolysis of methyl dihydrogen phosphate*, J. Chem. Soc., (1958) 2574–2587.
9. BÜCHI, J.: *Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel*, Birkhäuser Verlag, Basel, Stuttgart (1963).
10. CHARONNAT, R. şi BOIME, A.: *Properties and structure of isonicotinyl hydrazide p-aminosalicylate*, C. R. Acad. Sci., *236* (1953) 2410–2411.
11. DUDUTZ, G. K.: *Contribuţii la studiul unor compuşi ai acidului boric cu substanţe polihidroxilice sau tioderivaţi*, Teză de doctorat, Litografia IMF, Cluj-Napoca (1978).
12. FARMACOPEEA ROMÂNĂ, Ed. IX, Editura medicală, Bucureşti (1976) 513.
13. GLAZKO, A. J., DILL, A. A., WHELOCK, R. H., YOUNG, R. M., NEMANICH, A. CROSBY L. şi STELLA, V.: *The metabolic disposition of a novel 5.5.-diphenylhidantoin pro-drug*, în *Prodrugs as novel delivery systems* (Ed., T. Higuchi şi V. Stella), ACS Symposiums Series, Washington D.C. (1975) 184–196.
14. GRECU, I., MONCIU, D.: *Polimorfismul şi activitatea medicamentelor*, Editura medicală, Bucureşti (1975).
15. HANESSIAN, S.: *The* N^6*-(Dimethylamino)-methylene derivative of 9-beta--D-arabinofuranosyladenin as an antiviral agent*, J. Med. Chem., *16* (1973) 290–292.
16. HASSAL, C. H., HOLMES, S. W., JOHNSON W. H., SMITHEN, E. şi THOMAS, W. A.: *A substitued phenyl-ketone containing a dipeptide residue*, Chem. Abstr., *90* (1979) 138205k.
17. HIRAI, K., ISHIBA, T. SUGIMOTO, H., SASAKURA, K, FUJISHITA, T., TSUKINOKI, Y. şi HIROSE, K.: *Benzophenone related compounds*, Part. I. *Peptidoaminobenzophenones — novel open ring derivatives of 1.4-benzodiazepin*, Chem. Pharm. Bull. (Tokio), *26* (1978) 1947–1950.
18. HÜCKEL, W. şi ROSNIUS R.: *Gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung von Salicylaten zweiwertiger Metalle mit Pyramidon und Antipyrin*, Arch. Pharmaz. *293* (1960) 159–169.
19. JACOBI, H., LANGE, A. şi PFLEGER, K.: *Comparative studies on soluble theophylline derivatives*, Arzneim.–Forsh. *6* (1956) 41–43
20. KANKE, M. şi SEKIGUCHI, K.: *Dissolution behavior of solid drugs. I. Improvement and simplification of dissolution rate measurement and its application to solubility determination*, Chem. Pharm. Bull., *21* (1973) 871–878.
21. KANKE, M. şi SEKIGUCHI, K.: *Dissolution behavior of solid drugs. II. Determination of the transition temperature of sulfathiazole polymorphs by measuring the initial dissolution rates*, Chem. Pharm. Bull., *21* (1973) 878–884.
22. KOFLER, A.: *Polymorphism of organic compound*, Mikrochemie ver., Mikrochim. Acta., *34* (1948) 15–24.
23. LAFARQIM LAB. S. A.: *Chloramphenicol phenylalaninate*, Chem. Abştr., *78* (1973) 110865d.
24. LE PAGE G. A., LIN, T. Y., ORTH, R. E. şi GOTTLIER, J. A: *5-Nucleotides as potential formulations for administering nucleoside analogs in man*, Cancer Res., *32* (1972) 2441–2444.
25. LEUCUŢA, S.: *Introducere în biofarmacie*, Editura Dacia, Cluj-Napoca (1975)

26. MEYSTRE, C.H. şi MIESCHER, K.: *Uber Steroide. 35. Zur Darstellung von Sacharidderivaten der Steroide*, Helv. Chim. Acta., *27* (1944) 231—236.
27. MOROZOWICH, W., CHO, M.J. şi KEZDY, F.J.: *Application of physical organic principles to drug design*, Cap. 3. *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs*. (Ed., B. Roche), APA, Washington (1977) 344—391.
28. PHARMACOPOEA HELVETICA, V, *Druck und Verlag Stämfli*, Berna (1941).
29. SANDMAN, B., SZULCZEWSKY, D., WINHEUSER, J. şi HIGUCHI, T.: *Rearrangement of chloramphenicol 3 monosuccinate*, J. Pharm. Sci., *59* (1970) 427—428.
30. STAMPA, D. şi DEL CORAL.: *Chloramphenicol glycinate*, Chem. Abstr. *69* (1968) 35701f.
31. STELLA, V. şi HIGUCHI, T.: *Esters of hydantoinic acids as prodrugs of hydantoines*, J. Pharm. Sci., *62* (1973) 962—967.
32. STELLA, V.: *Prodrugs an overview and definition*, în *Prodrugs a novel delivery system* (Ed., T. Higuchi şi V. Stella), ACS, Symposium Series, Washington D.C. (1975) 1—116.
33. STELLA, V., HIGUCHI, T., HUSSAIN, A şi TRUELOVE, T.: *The chemistry of a novel 5.5-diphenylhydantion prodrug*, în *Prodrugs as a novel delivery system* (Ed., T. Higuchi şi V. Stella), ACS, Symposium Series, Washington D.C. (1975) 154—184.
34. ZAMBON, S.: *Chloramphenicol glycinate and its salts*, Chem. Abstr., *55* (1961) 463c.
35. ZAMBON, S.: *Chloramphenicol glycinate*, Chem. Abstr., *64* (1966) 19770d.

6. OPTIMIZAREA BIODISPONIBILITĂŢII SISTEMICE

Este bine cunoscut faptul că, multe medicamente administrate pe cale orală sau pe altă cale, care necesită un proces absorbtiv (intramuscular, rectal, sublingual etc.), sînt mai puţin active şi adeseori activitatea lor se instalează după un timp oarecare, spre deosebire de medicamentele administrate intravenos. În cele mai multe cazuri activitatea scăzută rezultă din incapacitatea substanţei medicamentoase de a ajunge în compartimentul central în cantitate suficientă. Limitarea biodisponibilităţii este cauzată de eliberarea ineficientă a substanţei medicamentoase din forma administrată, instabilitatea sa în mediul gastric, sensibilitatea mărită faţă de efectele primului pasaj şi absorbţia redusă prin bariera gastrointestinală. Aceste limitări pot fi evitate pe mai multe căi: farmacotehnic şi chimic, prin modularea structurii moleculare a substanţei bioactive şi/sau a compartimentelor (modificarea pH-ului etc.).

În continuare, se vor trata problemele privind modularea structurii moleculare pentru depăşirea barierelor menţionate.

6.1. ABSORBŢIA

Absorbţia substanţelor medicamentoase cedate la locul administrării din forma farmaceutică se conformează legilor generale privind traversarea prin membrane. Substanţa medicamentoasă este supusă principiilor de transport dintr-un compartiment apos în alt compartiment apos, de-a curmezişul unei bariere lipoidice. Viteza şi gradul de absorbţie depind de două procese diferite: dizolvarea în apă (lichidele organismului) şi permeabilitatea prin membrană, care sînt în relaţie invers proporţională [65]. Primul proces este dictat de solubilitatea substanţei medicamentoase, al doilea de coeficientul de partiţie lipide/apă. În funcţie de natura substanţei medicamentoase şi de pH-ul

mediului, unul din cei doi factori poate avea un caracter limitant pentru viteza de absorbţie. Substanţele foarte solubile în apă penetrează greu bariera lipidică biologică. În cazul acestor substanţe, faza limitantă a vitezei de absorbţie este viteza de permeabilitate, de traversare a membranei. În cazul substanţelor greu solubile în apă, faza limitantă a vitezei de absorbţie este viteza de dizolvare.

Evaluarea celor doi parametri fizico-chimici şi stabilirea fazei limitante de viteză este deosebit de importantă pentru luarea deciziei de modulare a structurii, pentru optimizarea absorbţiei. În acest scop, se cunosc o serie de metode de determinare a dizolvării şi a permeabilităţii, referate competent de CRUCEANU [36] şi LEUCUŢA [71].

În cazul în care faza limitantă a vitezei de absorbţie este dizolvarea, aceasta se poate optimiza prin formulare, respectiv farmacotehnic, sau prin alegerea unui derivat solubil al principiului activ, prin optimizarea solubilităţii sale în apă.

Dacă faza limitantă pentru viteza de absorbţie este permeabilitatea intrinsecă a substanţei medicamentoase, optimizarea nu se poate realiza farmacotehnic, ci numai prin substituirea principiului activ cu un derivat corespunzător. Asemenea derivaţi trebuie să îndeplinească atît condiţiile optime de dizolvare cît şi de traversare a membranei. Uneori chiar dacă substanţa activă întruneşte aceste calităţi, biodisponibilitatea poate rămîne redusă datorită instabilităţii sale în sucurile gastrointestinale şi metabolizării rapide în peretele intestinal şi/sau la nivelul ficatului.

6.1.1. DIZOLVAREA

Dizolvarea substanţelor medicamentoase în sucurile gastrointestinale din forma farmaceutică decurge conform legii lui NOYES şi WHITNEY [cit. 1] exprimată prin relaţia:

$$dc/dt = KS(C_s - C) \qquad \text{ec. 6.1}$$

în care K este egal cu D/h. Din relaţie rezultă că, viteza de dizolvare este direct proporţională cu constanta de difuzie (D), suprafaţa specifică (S) şi solubilitatea de saturaţie (C_s) determinată de structura chimică a substanţei medicamentoase, de pH-ul mediului, iar în cazul substanţelor solide, de natura şi tăria forţelor de coeziune din cristale, de imperfecţiile cristalelor, de tranziţia polimorfă. Viteza dizolvării este invers proporţională cu grosimea stratului de difuzie (h). Ea depinde într-o

măsură redusă de concentrația inițială a substanței în mediu (*C*) care, în momentul administrării, este nulă sau neglijabilă.

Optimizarea dizolvării în vederea absorbției se va axa deci pe reducerea mărimii particulelor, a energiei de cristal și a stabilității formelor polimorfe, pe creșterea polarității, prin introducerea de grupări polare, iar pentru electroliți, pe creșterea gradului de disociere.

Cu toate că metodele de reducere a mărimii particulelor și de obținere a formelor polimorfe metastabile mai solubile sînt de ordin fizic și nu afectează structura chimică a moleculei, ele au fost amintite aici succint în intenția de a trata integral metodele de optimizare a tuturor parametrilor implicați în legea dizolvării.

6.1.1.1. REDUCEREA MĂRIMII PARTICULELOR

Suprafața specifică a particulelor substanțelor medicamentoase este parametrul cel mai ușor de optimizat. Ea se mărește prin reducerea mărimii particulelor. Un exemplu este oferit de griseofulvină (6.IIa) care micronizată, printr-o creștere de 6 ori a suprafeței specifice față de griseofulvina nemicronizată, înscrie o absorbție de 2—5 ori mai mare [7] (fig. 6.1).

Reducerea mărimii particulelor și creșterea vitezei de dizolvare nu poate fi aplicată în orice situație. Astfel substanțele sensibile la sucul gastric prin creșterea suprafeței sînt descompuse cu mai multă ușurință. De asemenea, micronizarea poate conduce la creșterea toxicității. Griseofulvina *M* (micronizată) este mult mai toxică decît griseofulvina nemicronizată.

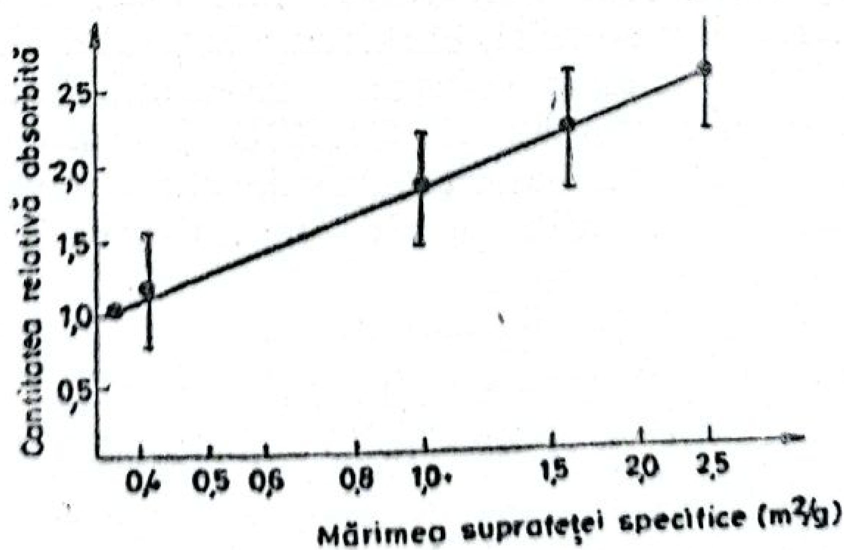


Fig. 6.1: Creșterea absorbției griseofulvinei în funcție de mărimea suprafeței specifice a particulelor (după ATKINSON și colab. [7]).

6.1.1.2. IMPORTANȚA FORMELOR POLIMORFE OPTIME

Se cunoaște faptul că, o anumită substanță solidă se poate prezenta în mai multe forme cristaline care se deosebesc prin solubilitatea lor în apă, punctul de topire și stabilitate (cap. 5.3.1). Modificarea cu punctul de topire cel mai scăzut prezintă solubilitatea cea mai mare și corespunde formelor metastabile. Formele metastabile se obțin prin alegerea corespunzătoare a condițiilor de cristalizare din soluție (solvent, temperatură, pH, viteză de cristalizare) sau din topitură, prin sublimare pe suprafețe diferite, sublimare în vid, prin adăugare de impurități [50].

Frecvența polimorfismului în structura cristalografică a substanțelor organice și dependența bioactivității de una dintre formele polimorfe a impus cercetarea atentă a condițiilor de obținere și a metodelor de evaluare a formelor metastabile. Determinarea formelor metastabile este posibilă prin evaluarea entropiei și entalpiei de tranziție și de fuziune, cuplată cu urmărirea spectrelor IR și a difracției cu raze X în seriile înrudite [50].

Prelucrarea modificărilor metastabile în diferite forme farmaceutice necesită alegerea riguroasă a adjuvanților de așa manieră încît aceștia să împiedice evoluția formei metastabile, termodinamic mai puțin stabilă, spre forma termodinamic stabilă și mai puțin activă. De obicei, alegerea formei metastabile se preferă pentru preparatele care se consumă într-un timp care nu depășește intervalul necesar transformării sale în forma stabilă.

Exemple de substanțe mai active în forma metastabilă aplicate în terapeutică sînt numeroase, mai ales, în cadrul antibioticelor, hormonilor steroizi, barbituricelor, sulfamidelor, acidului acetilsalicilic și a altor substanțe medicamentoase organice. Aceste probleme sînt referate de GRECU și MONCIU [50]. Ne vom opri numai asupra palmitatului de cloramfenicol (4.VI a) care a rezultat din studiile privind optimizarea gustului (cap. 4.1.2.1.)

Suspensia de palmitat de cloramfenicol a prezentat la scurt timp după aplicare o eficiență inconstantă [4].

Studiile microscopice și microbiologice efectuate pe suspensii [18] condiționate cu diferite sorturi de palmitat de cloramfenicol, au dovedit existența a 3 forme polimorfe care se comportă diferit în reacția de hidroliză.

Cele 3 forme polimorfe identificate prin spectroscopie în IR și difractometrie cu raze X [2] au fost caracterizate și

denumite cu literele alfabetului A, B, C, dintre care forma B metastabilă s-a dovedit activă. S-a demonstrat [3] prin cercetarea absorbţiei unor amestecuri ale formelor A şi B, conţinînd proporţii diferite din B (25, 50 75%), comparativ cu absorbţia formei B pure, că, absorbţia creşte proporţional cu concentraţia polimorfului B, metastabil, denumit de alţi autori şi forma alfa (fig. 6.2).

CRUCEANU şi colab. [37], studiind relaţia între formele polimorfe şi hidroliza enzimatică *in vivo*, pe două sorturi de amestec, au ajuns la aceleaşi concluzii. Particulele de dimensiuni mai mari de 10 microni ale sortului denumit „polimorf" au fost inactive, rezistente la hidroliza enzimatică, spre deosebire de amestecul de forme amorfe şi cristale aciculare foarte fine denumit „nonpolimorf", care se hidrolizează cu uşurinţă.

Cercetările lui ANDERSGAARD şi colab. [5] au relevat faptul că hidroliza palmitatului de cloramfenicol catalizată de lipaza pancreatică are loc în faza solidă, prin absorbţia enzimei pe particulele de cloramfenicol. Aceasta subliniază importanţa unei anumite forme polimorfe pentru formarea soluţiilor micelare, favorabile activităţii enzimei (cap. 2.1.2.1.1). În condiţionarea suspensiilor de palmitat de cloramfenicol s-a impus forma metastabilă B care se obţine în condiţii riguroase de cristalizare. Determinarea sa cu ajutorul spectrelor IR este oficializată între condiţiile de calitate prezentate de FR ed. IX.

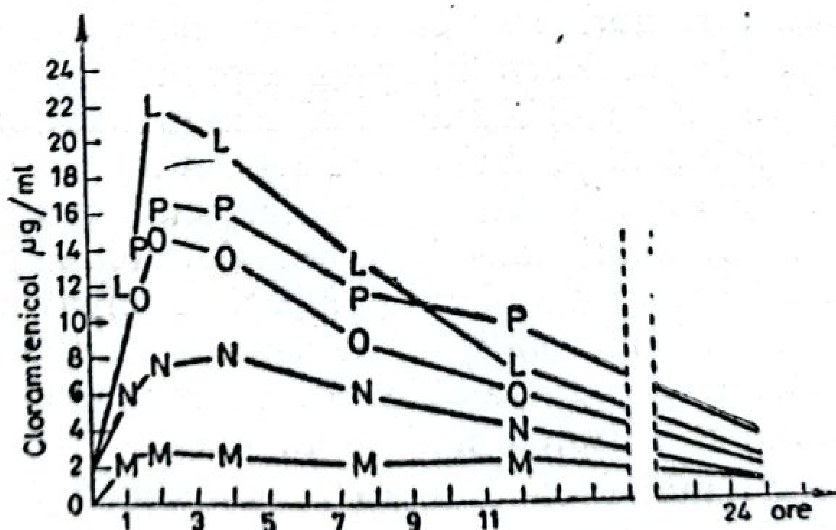
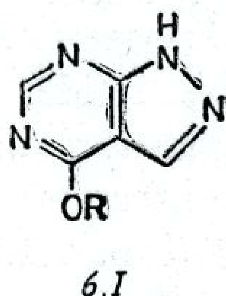
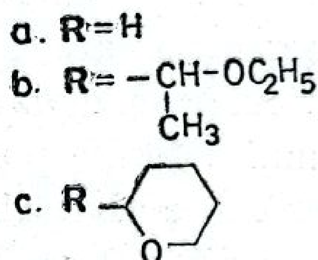


Fig. 6.2: Concentraţia în ser a unei suspensii de cloramfenicol (amestec de polimorf A+B) (după AGUIAR şi ZEMLER [3]). Polimorf B în suspensie %: M = 0; N = 25; O = 50; P = 75; L = 100.

6.1.1.3. REDUCEREA ENERGIEI DE CRISTAL PE CALEA DERIVATIZĂRII

Reducerea energiei de cristal se poate realiza prin abordarea derivaţilor cu puncte de topire mai joase decît compusul părinte. HUSSAIN şi RYTTING [60], avînd în vedere că solubilitatea redusă a alopurinolului (6.Ia), de 0,78 mg/ml, se datoreşte legăturilor intermoleculare puternice din reţeaua cristalină, confirmate de punctul de topire foarte ridicat de 365°, au sintetizat derivaţi ai alopurinolului (6.Ib, c) cu puncte de topire mai scăzute, care într-adevăr s-au dovedit mult mai solubili în apă. Compuşii obţinuţi sînt reversibili în condiţii acide. Autorii n-au putut demonstra însă biodisponibilitatea lor.





6.I

6.1.1.4. CONTRIBUŢIA SOLVATĂRII

Un factor important care influenţează dizolvarea substanţelor medicamentoase este procesul de solvatare, de formare a solvaţilor, în special cu apa, denumiţi hidraţi. Formarea hidraţilor are loc cu atît mai uşor cu cît substanţa este mai polară. Apa se leagă de neelectroliţi prin legături de hidrogen, iar solvaţii acestora au o solubilitate mai mare decît formele nesolvatate. Astfel, solvatul prednisolonei este mult mai solubil decît prednisolona. În cazul electroliţilor, molecula de apă se leagă de cation prin legături ion-dipol, iar de anion, prin legături de hidrogen. Sărurile cationilor bivalenţi şi trivalenţi se solvatează puternic, încît în condiţii de saturare, solvaţii din soluţie depun sub forma de cristalohidraţi. Aceştia, comparativ cu sărurile anhidre, se dizolvă mai greu.

O solubilitate mai mare a formelor anhidre faţă de cele ale cristalohidraţilor s-a constatat şi în cazul ampicilinei (6. XXXa) Aceasta, sub forma anhidră, la 37°, este mai solubilă cu 20% decît trihidratul [cit. 50]. Studiile privind relaţiile dintre solubilitatea, absorbţia şi activitatea farmacologică a ampicilinei anhidre şi trihidratate, *in vitro* şi *in vivo*, administrată, sub

formă de capsule a 250 mg, au arătat că, ampicilina anhidră produce o concetrație sanguină mai ridicată care se instalează mai repede decît dacă administrarea ei se face ca trihidrat.

Aceste concluzii sînt în contradicție cu cercetările lui HILL [56] care susține o absorbție echivalentă și o dizolvare identică. Autorii au urmărit solubilitatea în apă și acid clorhidric la 37° în condiții absolut identice pentru forma anhidră și trihidrat fără a observa diferențe semnificative.

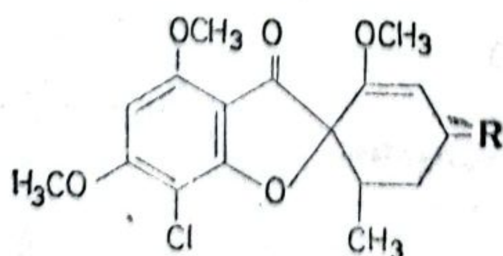
6.1.1.5. CREȘTEREA CARACTERULUI POLAR

Solubilitatea în apă și respectiv în lichidele organismului este dependentă în mare măsură de caracterul polar al moleculei, de prezența în structura sa a funcțiilor polare: oxidril, carboxil, amină, oximă. Optimizarea solubilității substanțelor medicamentoase se poate realiza prin introducerea grupărilor polare în moleculă fără a afecta entitatea bioactivă, respectiv prin abordarea analogilor și prin introducerea de proentități polare (resturi acilante de oxiacizi, acizi bibazici, resturi aminometilenice), respectiv, prin sinteza *prodrug*-urilor.

În unele cazuri, analogii obținuți prin introducerea grupărilor oxidril, oxo sînt trecuți apoi în *prodrug*-uri de tip ester, oximă, eter, utilizînd proentități puternic polare și/sau ionizabile.

Menționăm cercetările din domeniul griseofulvinei (6.IIa) [46] prin introducerea în poziția 4 a grupelor polare: oxidril, oxo și apoi derivatizarea 4'-hidroxigriseofulvinei (6.IIb) la ester hemisuccinic (6.IIc) și a 4'-oxo-griseofulvinei (6.IId) la 4'-griseofulvinoxima (6.IIe) și eterul acesteia cu acidul glicolic (6.IIf).

Deși toți compușii se dizolvă mai bine decît griseofulvina nici unul, în administrarea orală, nu s-a dovedit superior, deși 4'-hidroxigriseofulvina este un metabolit mai activ decît griseofulvina. Acest fapt s-a atribuit eliminării sale prea rapide tocmai datorită polarității avansate (T/2 al griseofulvinei este de 70' iar al 4'-hidrogriseofulvinei de 28').



a. $R = H, H$
b. $R = OH, H$
c. $R = OCOCH_2CH_2COOH$, H
d. $R = O$
e. $R = NOH$
f. $R = NOCH_2COOH$

6.II

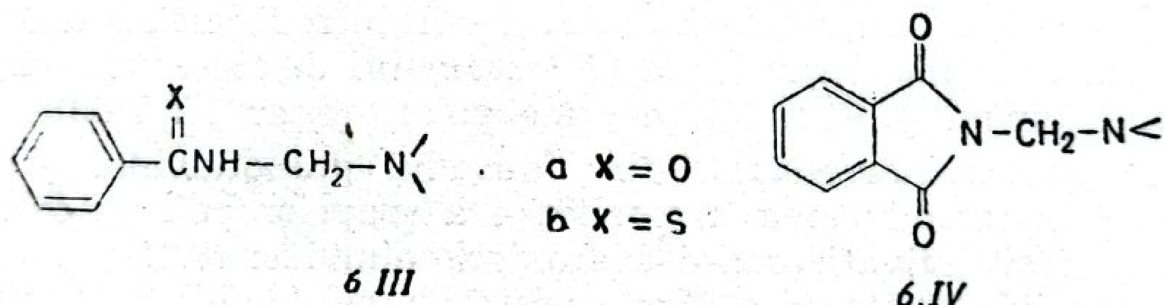
Un grup important de *prodrug*-uri cu solubilitate mărită este reprezentat de bazele N-Mannich.

Prodrug-urile de tip bază N-Mannich, inițial, au fost abordate pentru creșterea solubilității în apă a substanțelor medicamentoase de tip amidic (tetracicline) în vederea administrării lor pe cale parenterală (cap. 5.3.5.1.3).

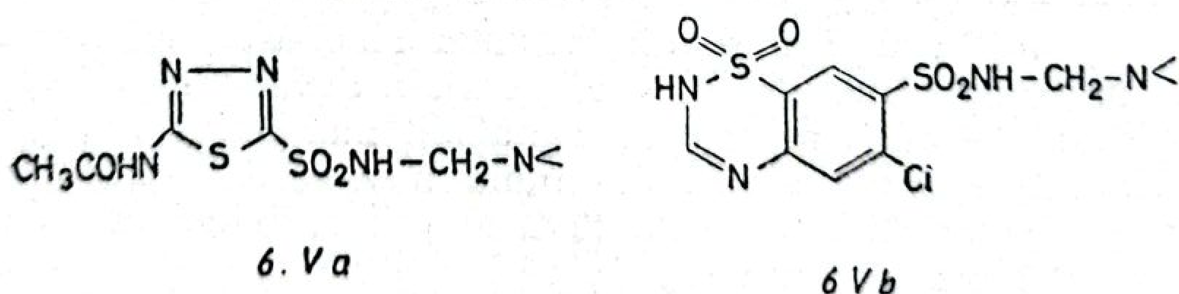
Derivații rezultați au dovedit de asemenea o absorbție mai bună prin creșterea vitezei de dizolvare în sucurile digestive.

Recent s-a arătat că, prin selectarea componentei aminice și alegerea potrivită a acidului pentru formarea sării [22], aminometilarea poate conduce la modificări însemnate ale hidrosolubilității și absorbției substanțelor medicamentoase de tip amidic. Aceste observații au încurajat cercetările în acest domeniu care s-au extins de pe carboxamide (6.IIIa) pe tioamide (6. :IIIb), imide (6.IV), sulfamide (6.Va, b), barbiturice (6.VIa), hidantoine (6.VIb), oxazolidinone (6.VII) [22, 23, 25, 63].

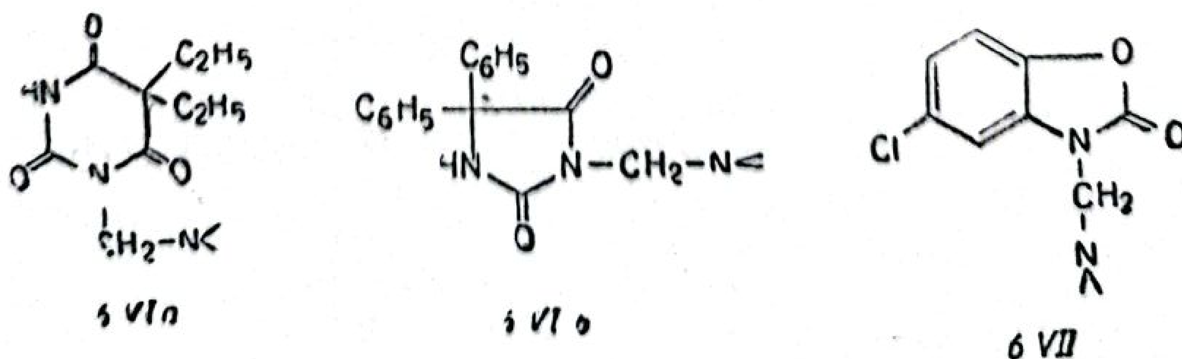
În sinteza bazelor N-Mannich solubile se preferă aminele secundare: piperidina, pirolidina, morfolina [25]. S-a constatat, în cazul utilizării aminelor primare, obținerea de baze N-Mannich



6 III *6.IV*



6. Va *6 Vb*



6 VIa *6 VIb* *6 VII*

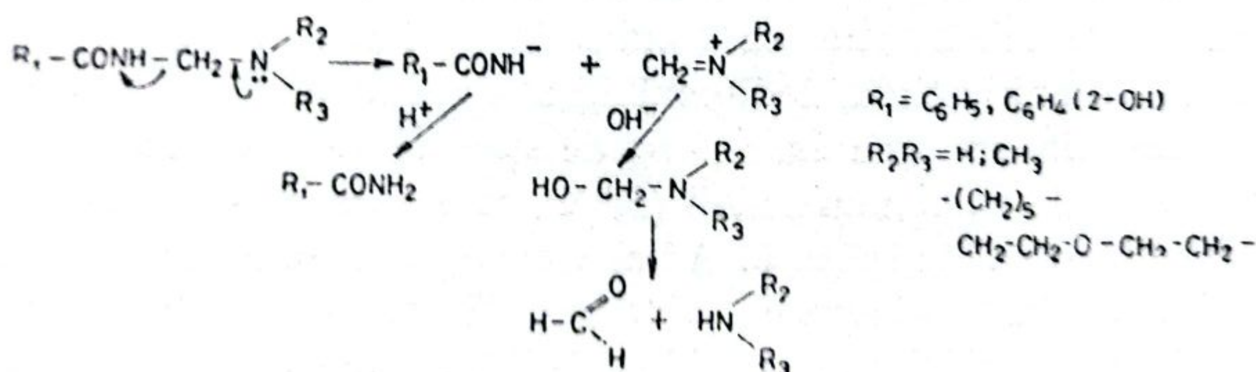
greu solubile [22]. Solubilitatea scăzută s-a atribuit posibilității de formare a legăturilor de hidrogen intramoleculare, efect care nu poate avea loc în cazul aminelor secundare.

Bazele N-Mannich în organism se scindează cantitativ cu viteze condiționate de anumiți parametri, incluzînd: aciditatea amidei, bazicitatea aminei și efectele sterice ale substituenților de pe restul aminic.

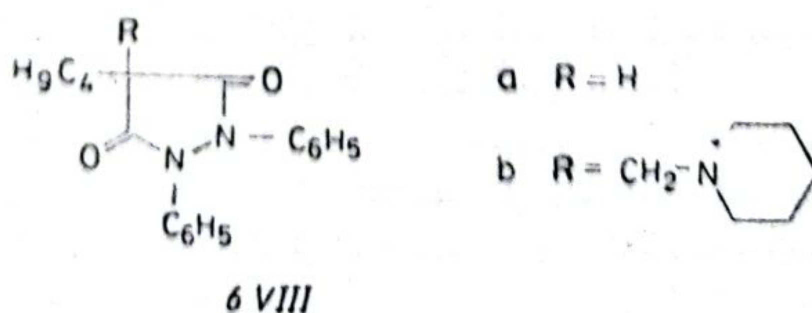
Degradarea are loc în mediu slab acid pînă la bazic. Mecanismul descompunerii implică în prima fază, determinantă a vitezei de clivare, ruperea legăturii N—C cu formarea anionului amidic și a cationului de imoniu. În treapta următoare, molecula solventului (apa) transferă protonul său anionului amidic și oxidrilul, cationului de imoniu, rezultînd amida și metilolamina. Aceasta din urmă se descompune rapid în formol și amina respectivă (schema 6.1) [23, 62].

Formolul pus în libertate se pare că nu ridică probleme întrucît și alte *prodrug*-uri care pun în libertate formol, metenamina, pivampicilina, pivmecilina, au fost aplicate fără risc [25].

Aminometilarea s-a abordat, de asemenea, în cadrul substanțelor medicamentoase cu grupare CH acidă, ca de exemplu fenilbutazona [24]. Aceasta, sub forma bazei C-Mannich, 4-(piperidinometil)-fenilbutazonă (6.VIIIb) se dizolvă de 250 ori mai bine decît fenilbutazona (6.VIIIa) în acid clorhidric 0,1 M. Compusul 6.VIIIb cedează rapid, după dizolvare, fenilbutazona, avînd T/2 de 3 secunde.



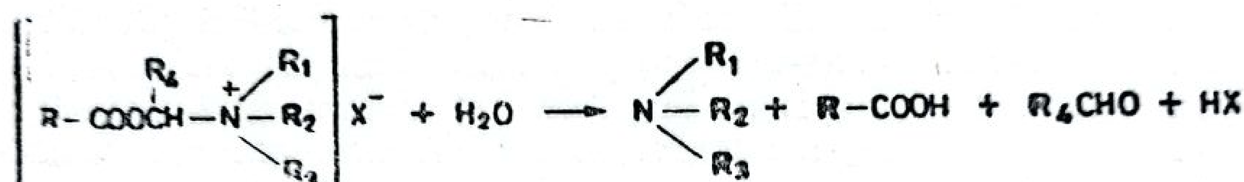
Schema 6.1 : Degradarea bazelor N-Mannich (după BUNGAARD și JOHANSEN [23, 62]).



Recent s-a pus problema inversă a amidometilării aminelor biologic active [62], cu efecte contrare, de optimizare a lipofilicității (cap. 6.1.2.3.1.4.).

Optimizarea cu succes a biodisponibilității aminelor bioactive prin creșterea dizolvării lor în sucurile digestive s-a realizat pe calea sărurilor cuaternare labile *(Soft drug)* abordate de BODOR [14, 15]. Ele se bazează pe introducerea de sarcini în molecula substanței active spre deosebire de *prodrug*-urile discutate la cap. 7.1 care rezultă prin anularea sarcinii.

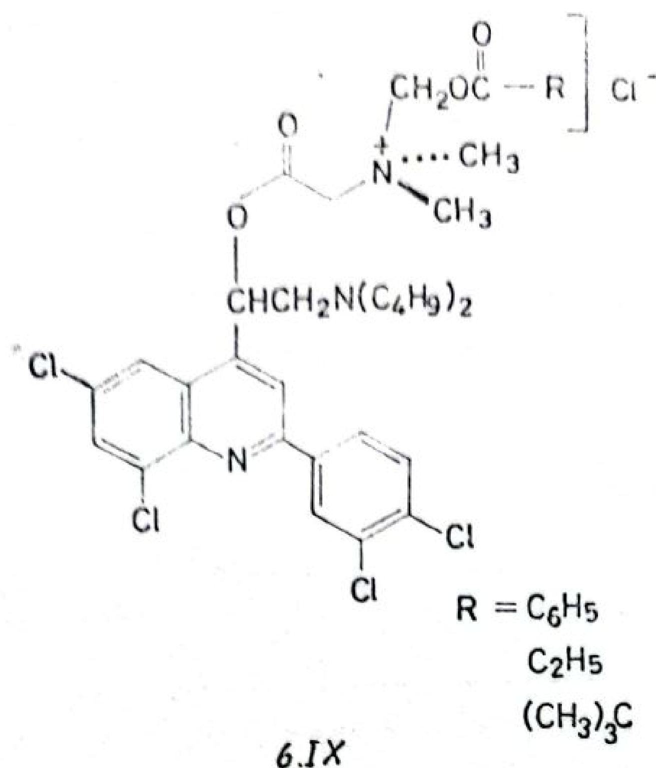
Sărurile cuaternare labile se formează prin introducerea la azotul aminei terțiare a unui rest labil, aciloximetil, care prezintă proprietăți avantajoase de transport. Ele reprezintă *prodrug*-uri care după trecerea barierei se scindează cu ușurință punînd amina în libertate (schema 6.2).



Schema 6.2: Scindarea sărurilor cuaternare labile (după BODOR [15, 16]).

Sistemul poate fi utilizat și pentru modularea substanțelor medicamentoase cu grupări carboxilice sau carbonilice în care amina și aldehida sau acidul reprezintă proentitatea.

BODOR [15] a sintetizat un număr important de săruri cuaternare labile care au condus la optimizarea dizolvării și în mod semnificativ a biodisponibilității pe care orală a aminelor terțiare. Un exemplu este oferit de substanțele antimalarice cu structură de chinolinmetanoli (6.IX), care prezintă o solubilitate în apă extrem de scăzută. Administrate oral se absorb foarte puțin. Inițial optimizarea hidrosolubilității s-a efectuat prin esterificarea oxidrilului cu acidul N-dimetilaminoacetic și transformarea bazei în clorhidrat. Deși solubilitatea clorhidratului, este semnificativ crescută față de compusul părinte, totuși biodisponibilitatea sa este mai redusă (fig. 6.3) decît în cazul sărurilor cuaternare labile (6.IX). Această diferență în comportare se atribuie de autor faptului că sarea cuaternară posedă proprietăți tensioactive, formează micele și perechi de ioni cu acizii biliari sau alți compuși care măresc pasajul prin bariera gastrointestinală.



6.IX

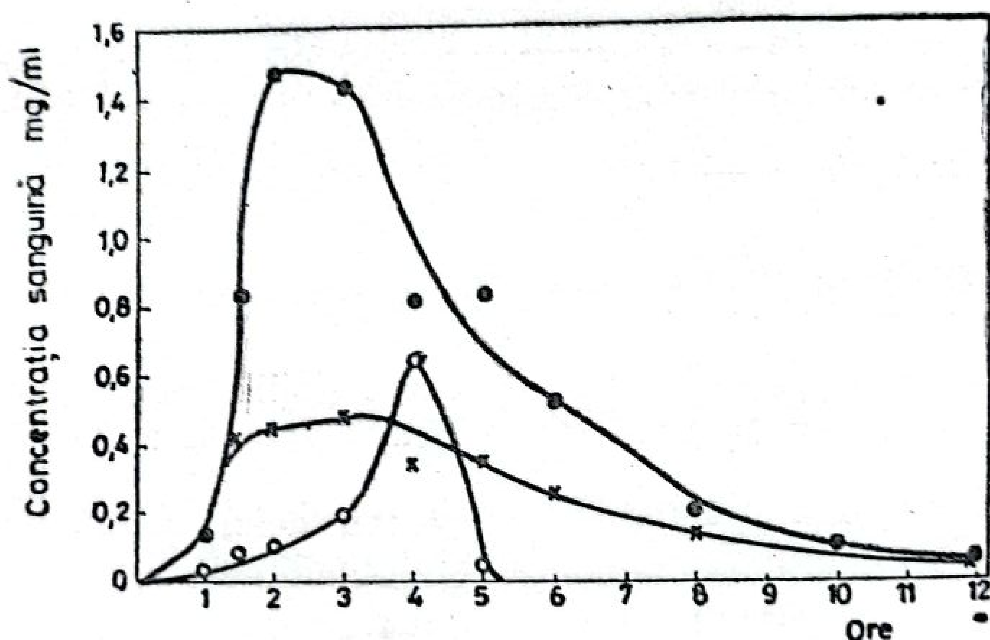


Fig. 6.3: Biodisponibilitatea chinolinmetanolului și a derivaților bioreversibili (după BODOR [15]), ● sare cuaternară labilă; × clorhidrat de N, N-dimetilglicinat; ○ chinolinmetanol.

6.1.1.6. IMPORTANȚA CONSTANTEI DE DISOCIERE PENTRU SOLUBILITATEA ELECTROLIȚILOR SLABI

Electroliții slabi diferă de neelectroliți prin faptul că, în soluție, pot exista atît ca specii ionizate, cît și specii neionizate, iar în starea solidă pot cristaliza ca molecule neutre.

Concentrația relativă a fiecărei specii ionizate și neionizate în soluție este dependentă de constanta de disociere (K_a) respectiv de exponentul constantei de disociere (pK_a) și de pH-ul mediului, potrivit ecuației lui HENDERSON și HASSELBALCH:

$$pH - pK_a = \lg [A^-]/[HA] \quad \text{pentru acizi} \qquad \text{ec. 6.2}$$

$$pH - pK_a = \lg [B]/[BH^+] \quad \text{pentru baze} \qquad \text{ec. 6.3}$$

dedusă din legea echilibrului maselor:

$$[H^+][A^-]/[HA] = K_a \qquad \text{ec. 6.4}$$

Logaritmînd rezultă:

$$\lg [H^+] + \lg [A^-]/[HA] = \lg K_a \Rightarrow -\lg [H^+] - \lg [A^-]/[HA] = -\lg K_a \Rightarrow pH = pK_a + \lg [A^-]/[HA] = \text{ec. 6.2}$$

Solubilitatea observată pentru un acid slab este redată de suma concentrației în soluție a formelor nedisociate și disociate:

$$S_{obs.} = [A^-] + [HA] \qquad \text{ec. 6.5.}$$

Dacă se exprimă solubilitatea observată în funcție de $[HA]$ înlocuind pe $[A^-]$ cu expresia sa dedusă din ec. 6.4 rezultă că:

$$S_{obs.} = [HA]\left(1 + \frac{K_a}{[H^+]}\right) \quad \text{pentru acizi} \qquad \text{ec. 6.6}$$

$$S_{obs.} = [B]\left(1 + \frac{[H^+]}{K_a}\right) \quad \text{pentru baze} \qquad \text{ec. 6.7}$$

La saturație, notînd concentrația speciilor nedisociate $[HA]$ cu S_{HA} și $[B]$ cu S_B, ecuațiile 6.6 și 6.7 devin:

$$S_{obs.} = S_{HA}\left(1 + \frac{K_a}{[H^+]}\right) \quad \text{pentru acizi} \qquad \text{ec. 6.8}$$

$$S_{obs.} = S_B\left(1 + \frac{[H^+]}{K_a}\right) \quad \text{pentru baze} \qquad \text{ec. 6.9}$$

Speciile ionizate vor avea întotdeauna solubilități mai mari decît speciile neionizate.

În ceea ce privește relația între solubilitate și pH a acizilor slabi, conform ec. 6.8, s-a constatat că la $pH \ll pK_a$, solubilitatea observată este egală cu solubilitatea intrinsecă a acidului liber; la $pH = pK_a$, solubilitatea este de două ori mai mare decît solubilitatea intrinsecă, iar cînd $pH \gg pK_a$, solubilitatea crește de 10 ori pentru fiecare unitate de pH pînă cînd atinge solubilitatea anionului [112].

Întrucît, solubilitatea unui electrolit slab depinde în mod evident de pK_a și de pH, optimizarea solubilității acestor compuși s-a orientat spre aplicarea cunoștințelor privind efectele substituentului asupra constantei de disociere. Această abordare a condus la obținerea de analogi dar ea a fost extinsă și asupra compușilor neionici prin realizarea unui *prodrug* în care proentitatea introdusă este ionizabilă și, în consecință, pretabilă modulării, prin efectul substituentului asupra constantei de disociere.

Cuantificarea efectelor electronice de substituent în seria aromatică a fost studiată cu succes de HAMMET [cit. 112] prin aplicarea relației:

$$\lg K/K_{HA} = \rho\sigma \qquad \text{ec. 6.10}$$

în care: K = constanta de disociere a acizilor benzoici substituiți; K_{HA} = constanta de disociere a acidului benzoic; σ = = efectele electronice ale substituentului (constanta σ Hammet); ρ = constanta de reacție.

Dacă valoarea lui ρ se consideră în mod arbitrar egală cu unitatea, iar valoarea K_{HA} determinată, pentru acidul benzoic, este 4,20; constanta de disociere pK_a a acizilor benzoici substituiți va fi dată de relația:

$$pK_a = 4{,}20 - \sigma \qquad \text{ec. 6.11}$$

Pe baza acestei relații, determinînd constanta de disociere a acizilor benzoici substituiți cu diverși substituenți, Hammet a stabilit valoarea aproximativă a efectului fiecărui substituent introdus pe nucleul benzoic atît în poziția meta cît și în poziția para.

Compilațiile privind influența efectului de substituent au fost extinse și în cazul fenolilor stabilindu-se relația:

$$pK_a = 9{,}92 - 2{,}23\,\mathrm{E}\sigma \text{ fenol} \qquad \text{ec. 6.12}$$

pe baza căreia se pot prevedea efectele de substituent *o*, *m* și *p* asupra valorii pK_a în seria fenolilor [cit. 112].

În cazul acizilor alifatici și aliciclici, pK_a-ul poate fi prevăzut după valorile σ^* ale lui Taft [cit. 112] utilizînd formulele:

$pK_a = 4{,}66 - 1{,}62\sigma^*$ pentru acizii alifatici ec. 6.13

$pK_a = 5{,}16 - 0{,}73\sigma^*$ pentru acizii aliciclici ec. 6.14

S-au studiat și alte posibilități de modulare a constantei de disociere utilizînd, de exemplu, contribuțiile $-\Delta pK_a$ a substi-

tuenţilor în cazul acizilor alifatici alfa-substituiţi [cit. 112] pe baza ecuaţiei:

$$pK_a = 4{,}80 - \Delta pK_a \qquad \text{ec. } 6.15$$

De asemenea, valorile pK_a ale aminelor primare, secundare şi terţiare, alifatice şi aromatice pot fi estimate pe baza ecuaţiilor

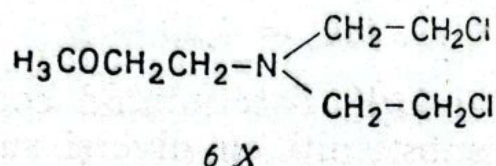
amine primare: $pK_a = 13{,}23 - 3{,}14\mathrm{E}\sigma^*$ ec. 6.16

amine secundare $pK_a = 12{,}13 - 3{,}23\mathrm{E}\sigma^*$ ec. 6.17

amine terţiare: $pK_a = 9{,}61 - 3{,}30\mathrm{E}\sigma^*$ ec. 6.18

Într-o altă abordare a valorilor pK_a ale aminelor s-au utilizat contribuţiile grupărilor care scad bazicitatea $(-\Delta pK_a)$ asupra lui pK_a. Valorile pK_a ale aminelor tipice au fost evaluate la 10,77, pentru aminele primare; 11,15, pentru aminele secundare şi 10,5, pentru aminele terţiare. Contribuţiile substituenţilor la scăderea bazicităţii $(-\Delta pK_a)$ se scad din valorile pK_a mai sus menţionate ale aminelor tipice [cit. 112].

De exemplu, valoarea pK_a a N, N-bis- β -cloretil- β -metoxi-etilaminei (6.X) se obţine astfel:



$$pK_a = 10{,}5 - 2\Delta pK_a \text{ (cloretil)-}\Delta\ pK \text{ (metoxietil)}$$

$$pK_a = 10{,}5 - (2 \times 1{,}9) - 1{,}2$$

$$pK_a = 5{,}5$$

Această valoare $pK_a = 5{,}5$ este în concordanţă cu valoarea observată de 5,3. Asemănător au fost calculate valorile pK_a ale lincomicinei şi ale altor compuşi.

Constantele de substituent cunoscute pe baza acestor studii prezentate de YALKOWSKY şi MOROZOWICH [112] pot servi pentru calcularea pKa-ului. Astfel, se pot prevedea substanţe cu pK_a favorabil, cu condiţia să nu intervină efecte sterice şi, mai ales, să nu fie afectată reacţia biologică, intrinsecă, cu receptorul, întrucît compuşii obţinuţi de tip analog pot prezenta modificări însemnate în privinţa efectului biologic. Ele au fost utilizate în mare măsură pentru modularea proentităţilor ionizabile introduse pe substanţe neionice în vederea

optimizării solubilității acestora, în special, pentru creșterea solubilității în apă a substanțelor medicamentoase destinate uzului parenteral (cap. 5.3.5.1.1.).

6.1.1.7. CONTRIBUȚIA SĂRURILOR ALCALINE ALE ACIZILOR SLABI ȘI A SĂRURILOR BAZELOR SLABE CU ACIZI TARI

Optimizarea dizolvării acizilor și bazelor slabe sub formă de săruri alcaline respectiv acide este foarte mult utilizată întrucît un număr însemnat de substanțe medicamentoase aparțin acizilor și bazelor slabe.

Viteza de dizolvare a electroliților slabi decurge dependent de pH-ul mediului și de constanta de disociere conform ecuațiilor :

$$dc/dt = KC_0\left(1 + \frac{K_a}{[H^+]}\right)$$ pentru acizi slabi ec. 6.19

$$dc/dt = KC_0\left(1 + \frac{[H^+]}{K_a}\right)$$ pentru bazele slabe ec. 6.20

în care $K = DS/h$ = coeficientul de difuzie $\times$ suprafața particulelor/grosimea stratului de difuzie, iar C_0 = concentrația formei neionizate.

Din aceste ecuații rezultă că, viteza de dizolvare a acizilor slabi crește cu creșterea pH-ului, respectiv cu scăderea concentrației de hidrogen din stratul de difuzie, în timp ce, viteza de dizolvare a bazelor slabe crește cu scăderea pH-ului, respectiv cu creșterea concentrației ionilor de hidrogen în stratul de difuzie.

Contribuția sărurilor alcaline sau acide constă de fapt în modularea pH-ului stratului de difuzie, respectiv a compartimentului.

Administrarea sărurilor alcaline ale acizilor slabi care disociază alcalin în stomac măresc pH-ul stratului de difuzie în comparație cu pH-ul stratului de difuzie realizat de acidul liber. Aceasta contribuie la creșterea vitezei de dizolvare. Sarea dizolvată, datorită pH-ului sucului gastric, va precipita acidul liber dar acesta se va depune în particule foarte fine care se absorb mai ușor. În intestin, pH-ul stratului de difuzie va fi egal sau superior pH-ului sucului intestinal (disocierea sărurilor alcaline ale acizilor slabi avînd o valoare a pH-ului mai mare decît valoarea pH-ului sucului intestinal) și ca urmare viteza de dizolvare va fi la acest nivel mărită față de a acidului liber.

Influența sărurilor unui acid slab asupra vitezei de dizolvare este ilustrată în fig. 6.4.



Fig. 6.4 : Nivelele medii de penicilină în plasmă după administrarea de 200.000 U.I. fenoximetilpenicilină; sare de potasiu (1), sare de calciu (2), sare de sodiu (3) şi ca atare (4) (după WAGNER, J. G. [cit. 71]).

În cazul sărurilor formate dintr-o bază slabă şi un acid tare (diclorhidratul de chinină) situaţia este asemănătoare. Sarea respectivă în stomac disociază puternic acid ; ea nu se absoarbe sub această formă ionizată şi trece în intestin unde va realiza o valoare mai mare a [H⁺] în jurul particulelor ceea ce va mări viteza de dizolvare comparativ cu baza.

6.1.2. TRANSPORTUL PRIN MEMBRANE

Transportul prin membrane reprezintă fenomenul cel mai important privind absorbţia medicamentelor. Aşa după cum s-a menţionat la cap. 3, transportul prin membrane are loc prin mecanisme diferite : difuzie, transport activ, transport facilitat, pinocitoză.

Întrucît, optimizarea transportului vizează cel mai mult difuzia, s-a acordat o importanţă deosebită principiilor care guvernează acest fenomen şi care au stat la baza abordării modulărilor structurale.

Difuzia substanţelor medicamentoase prin membrane este condiţionată de dimensiunile substanţei, solubilitatea în lichidele biologice, gradul de ionizare, pH-ul mediului şi în cea mai mare măsură de coeficientul de partiţie membrană/apă. Cercetările privind transportul prin membrane au fost avantajate de faptul că determinarea coeficientului de partiţie s-a putut efectua cu uşurinţă *in vitro*, prin aprecierea repartiţiei substanţei active între un solvent lipidic/apă. Dintre multiplele sisteme s-a adoptat sistemul octanol/apă care a fost propus în 1977 ca sistem de referinţă [cit. 112] întrucît acest sistem simulează adecvat caracteristicile mediului biologic [cit. 82] confirmate de ecuaţia :

lg CP membrană/apă = 0,848 lg CP octanol/apă − 0,441 ec. 6.21

Transportul prin membrana biologică, referat recent (1980) de YALKOWSKY şi MOROZOWICH [112] decurge conform modelului de difuzie elaborat de ZWOLINSKY în 1949 care are la bază prima lege a lui FICK. Acest model a fost extins şi îmbunătăţit de HO şi colab [58] STEHLE şi HIGUCHI [107] FLYNN şi YALKOWSKY [cit. 112].

Viteza transportului (F) de-a curmezişul membranei biologice care desparte două compartimente apoase se exprimă prin formula:

$$F = \frac{\Delta C}{R_m/CP + R_a} \qquad \text{ec. } 6.22$$

în care:

ΔC = diferenţa dintre concentraţiile mediilor apoase despărţite de membrană;
CP = coeficientul de partiţie membrană/apă;
R_m = rezistenţa opusă de membrană la difuzia substanţei;
R_a = rezistenţa opusă de stratul apos la difuzia substanţei.

Parametrii R_m şi R_a depind în mod evident de grosimea şi vîscozitatea fazelor şi foarte puţin de structura substanţei care străbate stratul respectiv. Datorită acestui fapt, cei doi parametri R_m şi R_a se pot considera mărimi constante pentru transportul oricărei substanţe medicamentoase.

Dacă se presupune concentraţia substanţei medicamentoase la locul receptor al membranei, neglijabilă, ipoteză justificată de faptul că, substanţa medicamentoasă este antrenată continuu de faza apoasă adiacentă, diferenţa dintre concentraţii (ΔC) devine egală cu concentraţia substanţei medicamentoase din compartimentul donor (C) respectiv cu doza administrată împărţită la volumul compartimentului, iar formula (6.22) devine:

$$F = \frac{C}{R_m/CP + R_a} \qquad \text{ec. } 6.23$$

În cazul în care CP prezintă valori relativ mici raportul R_m/CP va fi foarte mare. În această situaţie, R_a, comparativ cu R_m/CP, poate fi considerat ca o valoare neglijabilă. În consecinţă formula 6.23 devine:

$$F = \frac{C \cdot CP}{R_m} \qquad \text{ec. } 6.24$$

Logaritmînd, se obţine:

$$\lg F = \lg C + \lg CP - \lg R_m \qquad \text{ec. } 6.25$$

Avînd în vedere că valorile lui C şi R sînt relativ constante, relaţia 6.25 se simplifică:

$$\lg F = \lg CP + K \qquad \text{ec. } 6.26$$

Dacă CP creşte, ajungînd la valori relativ mari, raportul R_n/CP va fi foarte mic, neglijabil în comparaţie cu R_a. În această circumstanţă, viteza transportului (F) devine constantă, valorile C şi R_a putînd fi considerate constante. Astfel formula 6.23 devine:

$$F = \frac{C}{R_a}; \ \lg F = \lg \frac{C}{R_a} \text{(constant)} \qquad \text{ec. } 6.27$$

Utilizînd un sistem de reprezentare logaritmic, graficul ecuaţiei 6.23 va avea forma indicată în fig. 6.5. Din acest grafic se constată că, în domeniul valorilor relativ mici ale coeficientului de partiţie (CP), logaritmul vitezei de transport ($\lg F$) creşte aproximativ liniar cu logaritmul coeficientului de partiţie ($\lg CP$). Pentru valori relativ mari ale CP, curba, după o creştere liniară, va prezenta o uşoară curbură după care se plafonează.

În cazul unor valori crescute ale dozei (C) se obţine un profil analog, deplasat ceva mai sus.

Pe baza acestor considerente, *design*-ul medicamentelor privind optimizarea transportului este orientat spre creşterea solubilităţii în apă pentru substanţele puternic hidrofobe şi pe creşterea solubilităţii în lipide pentru substanţele hidrosolubile, realizînd astfel un coeficient de partiţie minim necesar pentru

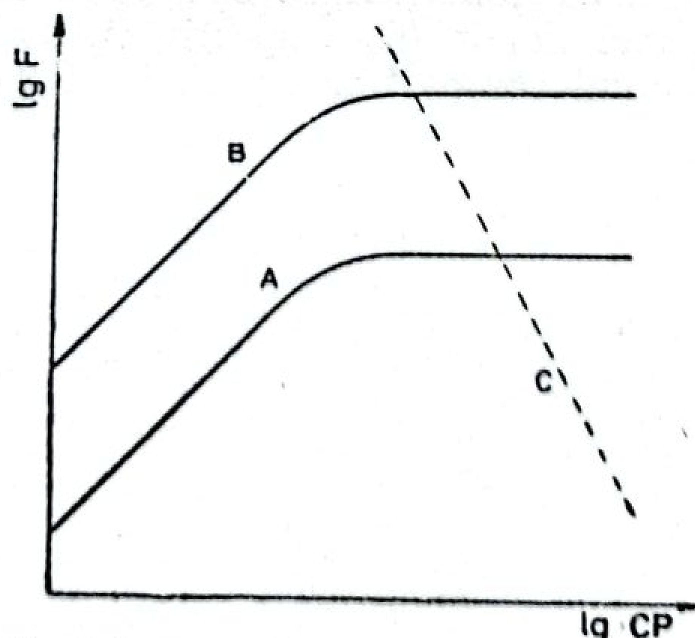


Fig. 6.5: Dependenţa vitezei de transport (F) de coeficientul de partiţie (CP) (după YALKOWSKI [112]).

producerea unui flux de transfer maxim, de 90% sau mai mare.

Efectele combinate ale solubilității apoase și ale coeficientului de partiție membrană/apă asupra absorbției au fost descrise de FLYNN și YALKOWSKY [cit. 112].

Datele existente permit afirmarea, cu un grad rezonabil de certitudine [112], că:

1. Viteza de difuzie crește cu coeficientul de partiție pînă la $\lg CP \cong 2$ și apoi are tendința de plafonare;
2. Viteza dizolvării ca și a transportului pentru soluții saturate descrește cu scăderea solubilității;
3. Substanțele medicamentoase cu un coeficient de partiție de 100, respectiv $\lg CP = 2$ sînt cel mai bine absorbite cu condiția ca dozele administrate să nu depășească solubilitatea lor în mediul gastric;
4. Solubilitatea este frecvent invers proporțională cu coeficientul de partiție; produsul acestora fiind aproximativ constant $CP \cdot S = K$ ec. 6.28

Condiționarea transportului de solubilitatea în apă și de coeficientul de partiție este valabilă pentru moleculele mari, voluminoase. Moleculele mici, cu o greutate moleculară sub 200, sînt ușor absorbite prin pori. Transportul prin pori este dependent doar de mărimea moleculelor și de solubilitatea lor în apă, fiind independent de coeficientul de partiție. Astfel N-hidroxiureea $H_2N-CO-NHOH$, cu $\lg CP = -2{,}54$, este bine absorbită deși are un coeficient de partiție negativ. La fel cicloserina, cu $\lg CP = -1{,}81$, se absoarbe ușor prin pori.

6.1.2.1. OPTIMIZAREA COEFICIENTULUI DE PARTIȚIE

Coeficientul de partiție (CP) reprezintă raportul între concentrația substanței în solventul organic (C_1) și concentrația în apă (C_2) care se stabilește după dizolvarea substanței în sistemul celor doi solvenți nemiscibili.

$$CP = \frac{C_1}{C_2} \qquad \text{ec. 6.29}$$

Dintre multiplele sisteme cercetate (peste 100 de sisteme), sistemul octanol/apă s-a dovedit cel mai corespunzător, modelînd cel mai adecvat caracteristicele biologice. Deoarece valorile lui CP acoperă un interval larg de 10^{10} unități este mai convenabil să se opereze cu logaritmul coeficientului de partiție. Astfel, formula se exprimă:

$$\lg CP = \lg C_1 - \lg C_2 \qquad \text{ec. 6.30}$$

Substanța se consideră hidrofobă dacă $CP \gg 1$, respectiv $\lg CP > 0$; contrar este hidrofilă.

Prospectarea substanțelor cu un coeficient de partiție optim este posibilă prin abordarea conceptului lui HANSCH și colab. privind contribuția substituenților dintr-o moleculă la hidrofobicitatea acesteia [49, 53, 70] și prin corelarea coeficientului de partiție cu alte proprietăți (solubilitatea în apă, constanta de disociere și pH-ul mediului biologic) [cit. 112].

6.1.2.1.1. *CONTRIBUȚIA SUBSTITUENȚILOR LA HIDROFOBICITATEA MOLECULEI*

Conceptul lui HANSCH privind contribuția substituenților la hidrofobicitatea moleculei a fost elaborat prin analogie cu ecuația Hammett și Taft privind efectele electronice σ ale substituenților.

Valoarea constantei de hidrofobicitate (π) Hansch, specifică fiecărui substituent (X), se obține prin aplicarea ecuației:

$$\pi_x = \lg CP_x - \lg CP_H \qquad \text{ec. 6.31}$$

în care:
CP_x = coeficientul de partiție pentru substanța de bază substituită cu diverse grupări X.
CP_H = coeficientul de partiție pentru substanța de bază nesubstituită.

HANSCH a calculat contribuția fiecărui grup substituit la valoarea coeficientului de partiție a moleculei.

Pentru calcularea coeficientului de partiție a unei molecule este suficientă cunoașterea coeficientului de partiție a structurii de bază nesubstituite, la care se adaugă contribuția substituenților la hidrofobicitatea moleculei, respectiv valoarea calculată cunoscută a constantelor de hidrofobicitate π_x.

Calculul se bazează pe ecuația:

$$\lg CP_{Sx_1x_2\ldots x_m} = \lg CP_{SH\ldots H\ldots H} + \sum_{i=1}^{m} \pi_{x_i} + \Sigma\Delta\pi \qquad \text{ec. 6.32}$$

$\Sigma\Delta\pi$ reprezintă corecția impusă de anumite particularități structurale care afectează caracteristicile hidrofobe ale moleculelor.

Recent NYS și REKKER [cit. 112] au elaborat un nou sistem pentru calcularea coeficientului de partiție bazat pe constantele fragmentale de hidrofobicitate (f):

$$\lg CP_{S'S''} = f_{S'} + f_{S''} \qquad \text{ec. 6.33}$$

unde $CP_{S'S''}$ reprezintă coeficientul de partiție a structurii S fragmentată în substructurile S' și S'', iar $f_{S'}$ și $f_{S''}$ contribuția fragmentelor S' și S'' la hidrofobicitatea moleculei.

Deoarece contribuția unui anumit grup la coeficientul de partiție al moleculei întregi depinde de ambianța sa moleculară, valorile „f" au fost stabilite pe un număr mare de observații.

Studiind abaterile valorilor calculate ale lg CP, față de valorile lg CP obținute experimental, REKKER a constatat validitatea ecuației:

$$\lg CP_{exp.} - \lg CP_{calc.} = k_n \cdot C_M \quad \text{ec. 6.34}$$

în care constanta C_M, denumită „constantă magică", este $\cong$ 0,28 iar k_n reprezintă un număr de bază *key number* a cărui valoare este condiționată de anumite efecte structurale de proximitate.

LEO, IOW și HANSCH [cit. 112] au calculat un nou set de valori „*f-Leo*" care prezintă mai multă acuratețe decît sistemul lui NYS și REKKER. Diferența între cele 3 sisteme constă în maniera tratării hidrocarburilor.

Utilizarea datelor oferite de HANSCH; NYS, REKKER și LEO permit prospectarea oricărui *prodrug* sau analog cu proprietăți de transport superioare medicamentului părinte, mai ales, că în prezent se cunosc proprietățile lipofile ideale (lg P_0) pentru diferitele clase de substanțe medicamentoase la nivelul diferitelor bariere, gastrointestinală, bucală, percutană (tabelul 6.1).

Tabelul 6.1

Hidrofobicitățile ideale în cîteva sisteme de transport [cit. 82]

Sistemul de transport	Compusul bioactiv	lg P_0 octanol/apă	Observații
Cavitate bucală (om)	Baze	5,52 (nedisociate)	
		3,52 (disociate)	
	Acizi	4,19 (nedisociați)	pH = 6,0
Epidermă (om)	Steroizi	3,34	*in vitro*
Stomac (șobolan)	Barbiturice	2,01	*in vitro*
Intestin subțire (șobolan)	Baze	1,39	*in vitro*

6.1.2.1.2. *CORELAREA COEFICIENTULUI DE PARTIȚIE CU SOLUBILITATEA*

De o mare importanță pentru transportul prin membrană sînt cercetările privind corelarea solubilității cu coeficientul de partiție.

HANSCH [54] a corelat solubilitatea pentru 150 de neelectroliți (la care nu se suprapun efectele energiei de cristal) cu coeficientul de partiție și a găsit că:

$$\lg S = -1{,}339 \lg CP + 0{,}978 \qquad \text{ec. } 6.35$$

$$r = 0{,}935 \quad s = 0{,}472$$

YALKOWSKI și MOROZOWICH [112] arată că, din păcate această corelare s-a făcut pe baza calculului coeficienților de partiție ai hidrocarburilor, toate valorile luate în studiu fiind mai mici de 6,3 ori, respectiv cu 0,8 unități logaritmice. Utilizarea valorilor recente ale coeficienților de partiție a condus la îmbunătățirea relației:

$$\lg S = -1{,}07 \lg CP + 0{,}67 \qquad \text{ec. } 6.36$$

$$r = 0{,}954 \quad s = 0{,}344$$

Coeficientul lg *CP* de −1,07 fiind relativ apropiat de −1, se poate considera că produsul între solubilitatea în apă și coeficientul de partiție pentru lichide este aproximativ constant:

$$S.CP = \text{constant} \qquad \text{ec. } 6.37$$

În consecință, orice modificare structurală care produce o creștere a coeficientului de partiție a unui lichid va produce o pierdere a hidrosolubilității. Este însă deosebit de important ca pierderea hidrosolubilității să nu fie prea mare încît absorbția să fie anulată din cauza scăderii vitezei de dizolvare.

Bazați pe o derivare semi-empirică, YALKOWSKI, VALVANI și ROSEMAN [cit. 112] au găsit că hidrosolubilitatea la temperatura camerii a neelectroliților cristalini care nu posedă catene polimetilenice flexibile poate fi estimată prin relația:

$$\lg S_s = -\lg CP - 0{,}01 \; MP + 0{,}5 \qquad \text{ec. } 6.38$$

$$s = \text{solid}$$

În această ecuaţie, pentru substanţele lichide la temperatura camerii, punctul de topire (MP) se înlocuieşte cu 25°, situaţie în care relaţia devine:

$$\lg S_l = -\lg CP + 0{,}25 \qquad \text{ec. } 6.39$$

$$l = \text{lichid}$$

Semnificaţia coeficientului de partiţie şi a punctului de topire din ecuaţia 6.38 este ilustrată prin aplicarea sa la calculul solubilităţii unor hidrocarburi. Valorile obţinute prin calcul sînt foarte apropiate de cele experimentale (tabelul 6.2).

Din tabelul 6.2 se observă că valorile $-\lg S$ calculate sînt concordante cu cele experimentale. Semnificaţia $\lg CP$ se relevă, mai ales, din datele pentru hidrocarburile lichide, pentru care, MP/100 = 0,25. Rolul punctului de topire poate fi observat prin compararea solubilităţii compuşilor, posedînd coeficienţi de partiţie similari. Antracenul şi fenantrenul cu $\lg CP = 4{,}45$ respectiv 4,54 dar cu puncte de topire diferite au

Tabelul 6.2

Valorile obţinute prin calcul privind solubilitatea în apă a unor hidrocarburi (după YALKOWSKI şi MOROZOWICH [112])

Hidrocarburi	lg PC	MP/100	— lg S calc.	— lg S obs.
Butadienă	1,99	0,25	1,74	1,85
Butină	1,46	0,25	1,21	1,28
1-Butenă	2,38	0,25	2.12	2,40
Butan	2,89	0,25	2,64	2,69
Benzen	2,13	0,25	2,86	3,35
1,4-Ciclohexadienă	2,30	0,25	2,05	1,95
Ciclohexenă	2,86	0,25	2,61	2,60
Ciclohexan	3,44	0,25	3,09	3,07
n-Hexan	(3,82)	0,25	(3,27)	3,80
Toluen	2,80	0,25	2,60	2,26
Stiren	2,95	0,25	2,60	2,54
o-Xilen	3,12	0,25	2,92	2,88
m-Xilen	3,17	0,25	2,92	2,83
p-Xilen	3,30	0,25	3,05	2,83
Etilbenzen	3,15	0,26	2,90	2,81
Naftalină	3,37	0,80	3,67	3,63
Bifenil	4,05	0,70	4,25	4,31
1,5-Dimetil-naftalină	(4,06)	0,83	4,39	4,29
Fluoren	4,14	0,25	3,89	4,07
Antracen	4,45	2,18	6,13	6,39
Fenantren	4,54	1,00	5,04	4,99

solubilităţi diferite; antracenul care topeşte cu peste 100° mai sus decît fenantrenul este de 10 ori mai puţin solubil în apă.

Deşi ecuaţia este strict aplicabilă numai la neelectroliţi, ea a fost extinsă empiric şi la electroliţii slabi, pentru speciile neionizate, după cum urmează:

$$\lg S = -\lg CP - 0{,}01\ MP + 0{,}5 + A \qquad \text{ec. } 6.40$$

În această relaţie, $A = 1$, dacă molecula posedă un proton şi $A = 0$ dacă molecula e nedisociată.

Polimorfismul, solvatarea, pot altera prelucrarea datelor dacă nu se ţine cont de ele.

Concordanţa între valorile calculate şi observate (tabelul 6.3), chiar dacă nu este spectaculoasă, este suficientă pentru a asigura o bază de modulare a structurii compuşilor, pentru optimizarea dizolvării şi a coeficientului de partiţie în vederea transportului prin membrană.

Ecuaţia 6.40 stabileşte că, dacă coeficientul de partiţie se menţine constant, o creştere de 100° a punctului de topire va reduce solubilitatea de 10 ori, o creştere de 200° va reduce solubilitatea de 100 de ori, iar o creştere de 300° va reduce solubilitatea de 1 000 de ori.

6.1.2.1.3. *CORELAREA COEFICIENTULUI DE PARTIŢIE CU CONSTANTA DE DISOCIERE ŞI pH*

În cazul electroliţilor slabi, coeficientul de partiţie este diferit pentru speciile ionizate şi neionizate. Coeficientul de partiţie observat va depinde de coeficientul de partiţie intrinsec al fiecărei specii ionizate şi neionizate şi de factorul (f), respectiv de ponderile în care se găseşte specia respectivă conform relaţiei:

$$CP_{obs.} = f_{A^-}CP_{A^-} + f_{AH}CP_{AH} \qquad \text{ec. } 6.41$$

Întrucît CP_{A^-} este de obicei neglijabil relaţia devine:

$$CP_{obs.} = f_{AH}CP_{AH} \qquad \text{ec. } 6.42$$

Înlocuind pe f_{AH} cu expresia: $f_{AH} = \dfrac{1}{1 + \dfrac{K_a}{[H^+]}}$ se obţine:

$$CP_{obs.} = \frac{1}{1 + \dfrac{K_a}{[H^+]}} PC_{AH} = \frac{CP_{AH}}{1 + 10^{pH - pK_a}} \qquad \text{ec. } 6.43$$

Tabelul 6.3

Solubilitatea calculată şi observată (exprimată logaritmic) pentru unii derivaţi disubstituiţi ai benzenului (după YALKOWSKI şi MOROZOWICH [112])

		lg S													
		H		CH_3		Cl		NO_2		NH_2		OH		COOH	
		calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.
H		1,76	1,64	2,33	2,26	2,59	2,36	1,62	2,00	0,64	0,44	0,41	0,05	1,59	1,55
CH_3	o			2,70	2,78	3.18	2,53	2,05	2,32	1,15	0,82	0,72	0,62	—	2,05
	m			2,95	2,87	3,03	2,53	2,18	2,44	1,05	0,80	0,71	0,80	2,00	2,14
	p			2,90	2,80	3,08		1,92	2,39	2,33	1,05	0,79	0,70	2,57	2,55
Cl	o					2,88	2,92	2,05		1,66	1,35	0,92	0,70	1,87	1,98
	m					2,88	3,02	2,18	1,29	1,64	1,42	1,32	0,63	2,52	2,70
	p					3,41	3,26	2,43	3,26	2,03		1,32	0,63	3,50	3,52
NO_2	o							2,26	2,06	1,90	2,06	0,69	0,96	—	1,36
	m							1,89	2,18	2,01	2,18	1,49	1,01	1,75	1,70
	p							2,80	2,38	2,36	2,38	1,54	1,59	2,81	3,06
NH_2	o									0,69	0,71	0,80	0,72	1,16	1,36
	m										0,70	−0,11	0,56	0,90	1,22
	p										1,41	0,38	0,81	1,07	1,22
OH	o											−0,49	−0,62	2,35	1,80
	m											−0,62	−0,81	2,00	1,26
	p											−0,25	0,19	2,50	1,24
COOH	o														1,39
	m													2,46	3,03
	p														—

Logaritmînd relația 6.43 rezultă:

$$\lg CP_{\text{obs.}} = \lg CP_{AH} - \lg(1 + 10^{\text{pH}-pK_a}) \qquad \text{ec. } 6.44$$

Această relație exprimă dependența coeficientului de partiție de pK_a și pH în cazul unui acid slab. Pentru substanțele bazice, valoarea coeficientului de partiție se calculează conform relației:

$$\lg CP_{\text{obs.}} = \lg CP_B - \lg(1 + 10^{pK_a-\text{pH}}) \qquad \text{ec. } 6.45$$

Expresiile coeficientului de partiție observat în diferite circumstanțe sînt redate în tabelul 6.4

Tabelul 6.4

Expresiile $lg\ CP_{obs.}$ pentru acizi și baze în diferite circumstanțe (după YALKOWSKI [113]

Circumstanță	Acizi	Baze
$pH - pK_a > 1$	$\lg CP_{obs} = \lg CP_{AH} - pH + pK_a$	$\lg CP_{obs} = \lg CP_B + pH - pK_a$
$pH - pK_a < -1$	$\lg CP_{obs} = \lg CP_{AH}$	$\lg CP_{obs} = \lg CP_B$
$pH = pK_a$	$\lg CP_{obs} = \lg CP_{AH} - 0{,}31$	$\lg CP_{obs} = \lg CP_B - 0{,}31$

6.1.2.2. OPTIMIZAREA ABSORBȚIEI PRIN SINTEZA ANALOGILOR

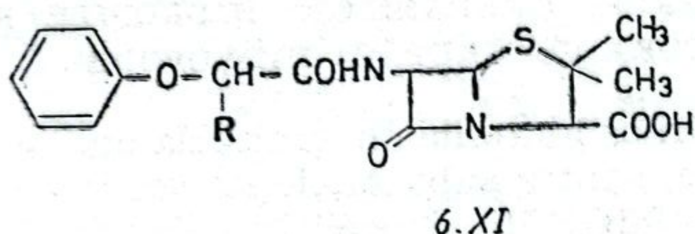
Design-ul analogilor cu proprietăți de transport optimizate se realizează prin introducerea de grupări hidrofobe și/sau eliminarea unor grupări hidrofile din molecula substanței medicamentoase de bază. Aplicarea acestor procedee trebuie să aibă în vedere repecusiunile posibile asupra altor parametri farmacocinetici și, inclusiv asupra activității biologice.

6.1.2.2.1. *INTRODUCEREA DE GRUPĂRI HIDROFOBE*

Grupările hidrofobe frecvent introduse în molecula unei substanțe medicamentoase pentru optimizarea lipofiliei sînt reprezentate de resturi alchilice, aralchilice, aliciclice, de halogeni, trifluormetil și tiotrifluormetil. Modularea hidrofobicității este condiționată de pragul critic al coeficientului de partiție ($\lg CP \cong 2$), creșterea sa peste această valoare neînscriind nici un beneficiu asupra transportului (cap. 6.1.2). În general, prin introducerea resturilor alchilice, viteza de transport crește cu lungimea catenei de la C_2 la C_7 după care se plafonează și apoi scade treptat sau brusc. Scăderea absorbției are loc prin

reducerea capacității de dizolvare și creșterea tendinței de formare a micelelor. Acest fenomen, descris prin curbe în formă de clopot, se observă frecvent în cazul reprezentării acțiunilor biologice în serii omoloage [6].

Creșterea lipofiliei conduce concomitent la creșterea legării de proteinele plasmatice. Complexul proteină-substanță medicamentoasă este inactiv. El prezintă avantaje în cazul în care se urmărește obținerea unei acțiuni prelungite, prin cedarea treptată a compusului activ (cap. 8). În cazul necesității unui răspuns prompt se preferă compușii cu lipofilie moderată care au un coeficient de legare pe proteine mai scăzut sau care se leagă foarte labil, disocierea complexului avînd loc rapid. Astfel, în seria alfa-fenoxi-alfa-R-metilpenicilinelor (6.XI a), deși nivelele serice totale se situează în ordinea : α-fenoximetil (6.XIa) α-fenoxietil (6.XIb) α-fenoxipropil (6.XIc) α-fenoxibenzil (6.XIe), care reprezintă și ordinea de creștere a lipofiliei [11] ,în clinică, se utilizează de preferință propicilina (6.XIc), aceasta avînd un coeficient de legare pe proteinele plasmatice mai scăzut decît α-fenoxibenzilpenicilina (6.XIe) și un efect superior antibacterian.

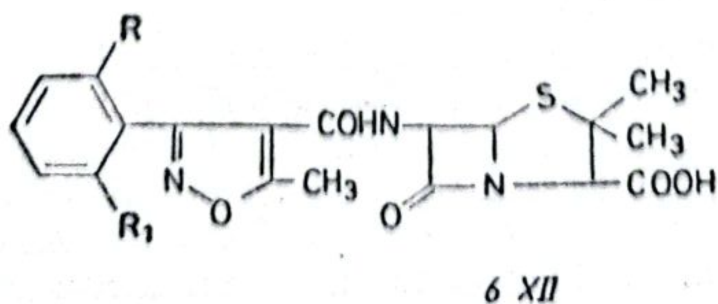


a R = H
b. R = CH_3
c. R = C_2H_5
d. R = C_3H_7
e R = C_6H_5

6.XI

Un aport însemnat privind optimizarea lipofilicității moleculelor bioactive s-a obținut prin introducerea halogenilor. Rata creșterii lipofilicității depinde însă de natura, numărul și poziția halogenului în moleculă. În seria izoxazolilpenicilinelor (6.XII), absorbția crește în ordinea: oxacilină (6.XIIa) < cloxacilină (6.XIIb) < dicloxacilină (6.XIIc) < flucloxacilină (6.XIId), care reprezintă și ordinea de creștere a lipofiliei.

Flucloxacilina (6.XIId) este cea mai lipofilă și cea mai activă. Complexul său format cu proteinele disociază mai rapid decît

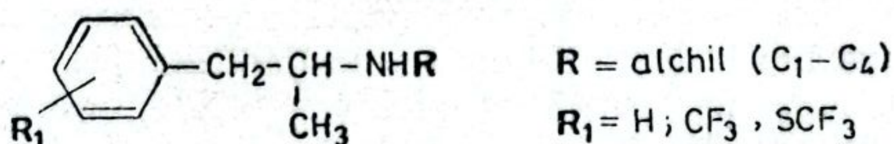


a R = R_1 = H
b R = Cl ; R_1 = H
c R = Cl ; R_1 = Cl
d R = Cl ; R_1 = F

6 XII

complexul proteinei cu dicloxacilina (6.XIIc). În schimb, dicloxacilina, manifestă o activitate prelungită, comparativ cu flucloxacilina. Importanța abordării complexe a farmacocineticii analogilor pentru interpretarea corectă a consecințelor rezultate prin modularea proprietăților fizico-chimice și, mai ales, a lipofiliei a fost referată de NOTARI [85, 86, 87] (cap. 2.1.1.).

O creștere puternică a coeficientului de partiție și a absorbției se realizează prin introducerea restului trifluormetil și tiotrifluormetil. Cercetările efectuate asupra derivaților de amfetamină (6.XIII) [8] au relevat faptul că, introducerea resturilor alchilice la nivelul grupării aminice determină o ușoară creștere a lipofiliei și a absorbției, fiind maximă pentru restul butil. În schimb, introducerea restului trifluormetil, tiotrifluormetil pe nucleu manifestă o creștere semnificativă.



6 XIII

6.1.2.2.2. ÎNDEPĂRTAREA GRUPĂRILOR HIDROFILE ȘI/SAU ÎNLOCUIREA ACESTORA CU GRUPĂRI HIDROFOBE

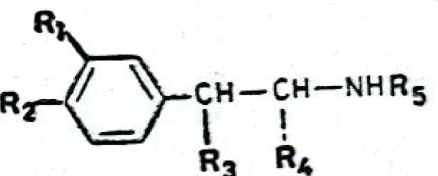
Îndepărtarea grupărilor hidrofile din molecula unei substanțe biologic active conduce, pentru substanțele supuse transportului pasiv, la creșterea hidrofobicității și implicit a absorbției. Există însă situații de excepție la care introducerea de grupări hidrofile în moleculă conduce la creșterea absorbției datorită formării unor complecși de transfer activi (tetraciclina → oxitetraciclina). Aceste cazuri se întîlnesc în cadrul substanțelor amfotere, de tipul aminoacizilor.

Efectele favorabile ale îndepărtării grupărilor hidrofile din molecula unei substanțe biologic active sînt exemplificate de cercetările lui MACK și BÖNISCH [76] efectuate recent în seria catecolaminelor (6.XIV). Rata creșterii lipofilicității depinde însă de natura grupării hidrofile îndepărtate și de poziția sa în moleculă (tabelul 6.5).

Comparația coeficienților de distribuție (*D*) și de partiție (*CP*), efectuată între compușii care nu diferă între ei decît printr-un singur substituent, denotă contribuția însemnată a oxidrilului din poziția para la hidrofilia moleculei și mult mai redusă a grupărilor oxidril din poziția meta și C-beta. Hidroxilarea în poziția para reduce lipofilicitatea cu un factor de 7,4

Tabelul 6.5

Valorile constantelor de ionizare, coeficientului de distribuție (D-determinat la pH 7,4) și a coeficientului de partiție (CP) a catecolaminelor și compușilor analogi (după MACK și BÖNISCH [76])



6 XIV

Nr.	Denumirea	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	pK_a (COOH)	pK_{a1}	pK_{a2}	lg D recalculate	lg CP recalculate
1.	Amfetamină	H	H	H	CH_3	H		9,88		−0,79	1,41
2.	Feniletilamină	H	H	H	H	H		9,92		−1,14	1,07
3.	O-Metilisoprenalină	OCH_3	OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$		9,10	10,35	−1,27	0,18
4.	Metaraminol	OH	H	OH	CH_3	H		8,79	9,87	−1,57	−0,09
5.	Isoprenalină	OH	OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$		8,62	9,99	−1,66	−0,52
6.	Fenilefrină	OH	H	OH	H	CH_3		8,97	10,00	−1,78	−0,03
7.	Tirozină	H	OH	H	COOH	H	2,3	9,37	10,64	−1,93	−1,79
8.	Tiramină	H	OH	H	H	H		9,17	10,96	−2,01	−0,24
9.	Sinefrină	H	OH	OH	H	CH_3		9,11	10,13	−2,08	−0,59
10.	O-Metildopamină (Metoxi-tiramină)	OCH_3	OH	H	H	H		9,54	10,63	−2,09	−0,29
11.	Octopamină	H	OH	OH	H	H		8,88	9,85	−2,32	−0,99
12.	O-Metiladrenalină (metanefrină)	OCH_3	OH	OH	H	CH_3		9,02	10,08	−2,16	−0,64
13.	Dihidroxi-fenilalanină (Dopa)	OH	OH	H	COOH	H	2,4	8,99	10,18	−2,40	−2,54
14.	Dopamina	OH	OH	H	H	H		8,88	10,39	−2,48	−0,99
15.	O-Metilnoradrenalină (Normetanefrina)	OCH_3	OH	OH	H	H		8,82	9,91	−2,40	−1,04
16.	Adrenalină	OH	OH	OH	H	CH_3		8,59	9,98	−2,55	−1,34
17.	α-Metilnoradrenalină	OH	OH	OH	CH_3	H		8,55	9,65	−2,44	−1,40
18.	Noradrenalină	OH	OH	OH	H	H		8,53	9,61	−2,79	−1,74

pentru lg$D$ și de 20,4 pentru lg CP, în timp ce, hidroxilarea în meta sau la C-beta reduce lipofilicitatea cu un factor de 2–3 pentru lg$D$ și 5–6 pentru lg CP (tabelul 6.6). În consecință, îndepărtarea oxidrilului din para înregistrează o creștere pronunțată a lipofiliei, iar a grupărilor din poziția meta și de la C-beta, o creștere mai mică.

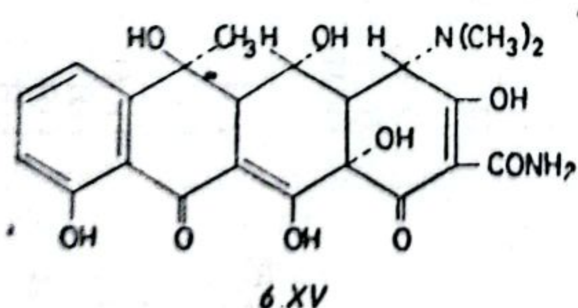
Tabelul 6.6

Influența substituenților asupra lipofiliei în seria catecolaminelor și a compușilor analogi (după MACK și BÖNISCH [76])

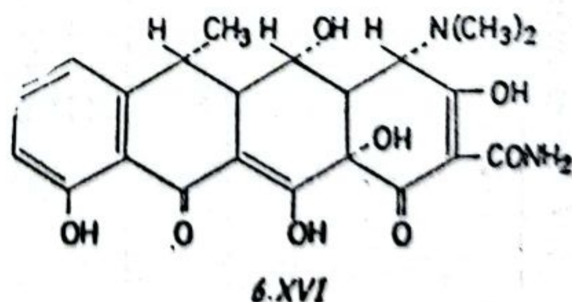
Poziția substituentului OH	Compușii comparați Nr/Nr (tab. 6.5)	Δlg D (factor)	Δlg CP (factor)
R_2	2/8; 6/16; 4/17	−0,87 ± 0,09 (0,135)	−1,31 ± 0,21 (0,049)
R_1	7/13; 8/14; 11/18; 9/16	−0,47 ± 0,10 (0,339)	−0,75 ± 0,17 (0,178)
R_3	8/14; 10/15; 14/18	+0,31 ± 0,12 (0,490)	−0,75 ± 0,17 (0,178)

Factorul se exprimă în antilogaritmul valorilor lg D și lg CP

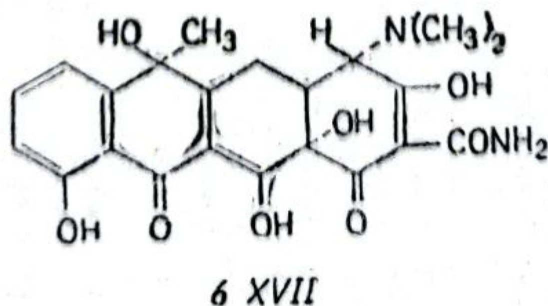
Importanța poziției grupărilor oxidril din moleculă asupra lipofilicității și a rolului acestora în procesele de transfer este ilustrată în cadrul tetraciclinelor. Îndepărtarea oxidrilului de la $C_{6\beta}$ al oxitetracilinei (6.XV) prin hidrogenoliză [104, 105] a condus la obținerea doxiciclinei (6.XVI), analog, cu un coeficient de partiție superior.



6.XV



6.XVI



6 XVII

Contribuţia puternică a oxidrilului de la $C_{6\beta}$ la hidrofilia tetraciclinelor s-a demonstrat prin comparaţia coeficientului de partiţie (determinat între Cl_3CH/H_2O la pH = 7) al tetraciclinei (lg CP = 0,105) şi doxiciclinei (lg CP = 0,63), ambele antibiotice avînd aceeaşi formulă brută, diferenţa între ele constînd în poziţia diferită a unei grupări oxidril [48].

Doxiciclina cu un oxidril în poziţia C_5 este mult mai lipofilă decît tetraciclina (6.XVII) care are un oxidril în poziţia $C_{6\beta}$. Comportamentul diferit asupra hidrofiliei s-a atribuit polarităţii grupărilor oxidril. Gruparea oxidril din poziţia $C_{6\beta}$ este puternic influenţată de restul metil, grefat la acelaşi atom de carbon, care acţionează printr-un efect inductiv respingător de electroni (+I), mărind densitatea electronilor înspre gruparea OH (fig. 6.6). Creşterea densităţii de electroni la nivelul grupării OH determină o polaritate avansată care contribuie la creşterea hidrosolubilităţii şi scăderea coeficientului de partiţie [48].

Rolul însemnat al poziţiei grupărilor oxidril din molecula tetraciclinelor asupra caracteristicilor de transfer interfazic a fost relevat de cercetările efectuate de SCHUMACHER şi colab. [97, 98]. Autorii au studiat tetraciclina, oxitetraciclina şi doxiciclina, care diferă între ele prin numărul şi poziţia grupărilor oxidril, urmărind aspectele cinetice şi termodinamice ale transferului interfazic într-un sistem bifazic compus dintr-un tampon pH 5,5 şi n-octanol. Alegerea valorii de pH = 5,5 a fost determinată de faptul că, la acest pH, concentraţia formei amfionice este maximă, iar epimerizarea tetraciclinelor este minimă.

Parametrii cinetici şi termodinamici ai activării transferului interfazic sînt prezentaţi în tabelul 6.7. Din tabelul 6.7 rezultă că valorile energiei libere nete ale transferului interfazic ΔF şi ale entalpiei ΔH şi entropiei ΔS nete sînt pozitive pentru cele 3 tetracicline. În toate cazurile domină valoarea entalpiei nete ΔH faţă de $T\Delta S$ ceea ce denotă existenţa unui proces de eliberare a moleculei solvatate sub forma complexului activat pentru transferul interfazic. Poziţia grupării OH afectează în mod semnificativ coeficientul aparent de partiţie cît şi parametrii net termodinamici. Dacă oxidrilul de la C_5 (doxiciclina, 6.XVI) este deplasat la $C_{6\beta}$ (tetraciclină, 6.XVII) valorile ΔF,

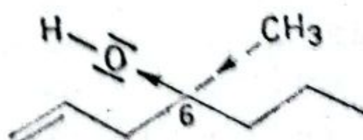


Fig. 6.6: Efectul electronic (+I) al grupării $6\alpha-CH_3$ asupra polarităţii grupării $6\beta-OH$ (după FOURTILLAN şi LEFEBVRE [48]).

Tabelul 6.7

Parametri termodinamici și coeficientul aparent de partiție pentru transferul interfazic al tetraciclinelor într-un sistem bifazic la 37° (după SCHUMACHER și LEI [97])

Tetraciclina	K_a^0	ΔH cal/mol	ΔS cal/mol grade	$T\Delta S$ cal/mol	ΔF cal/mol
Clorhidrat de tetraciclină	0,092	2752	4,1	1271	1470
Clorhidrat de oxitetraciclină	0,136	3793	8,2	2542	1231
Hiclat de doxiciclină	0,837	768	2,1	651	110

K_a^0 = coeficientul aparent de partiție în sistemul octanol/apă, pH = 5,5
ΔH = entalpie netă
ΔS = entropie netă
$T\Delta S$ = energie entropică
ΔF = energia liberă netă
Valorile nete reprezintă diferența între parametrii de activare înainte și după transfer.

ΔH și ΔS cresc foarte mult. Acest fapt s-a atribuit contribuției mai mari a hidroxilului de la $C_{6\beta}$ la hidrofilia moleculei. Este interesant faptul că, dacă la molecula tetraciclinei se adaugă un oxidril în plus la C_5 (oxitetraciclina 6.XV) valorile ΔH și ΔS cresc din nou iar ΔF scade.

Contribuția oxidrilului, dependent de poziție, la parametrii net termodinamici pentru transferul interfazic a fost obținută prin calcul (tabelul 6.8).

Contribuția grupării OH de la C_5 la fiecare parametru se obține luînd în considerare valorile parametrilor respectivi pentru oxitetraciclină, din care se scad valorile corespunzătoare pentru tetraciclină. În cazul grupărilor OH de la $C_{6\beta}$, contribuția este reprezentată de diferența între valorile parametrilor oxitetraciclinei și doxiciclinei [97].

Din tabelul 6.8 se observă că, gruparea oxidril de la C_5 favorizează partiția prin descreșterea energiei libere printr-un efect dominant entropic. Gruparea oxidril de la $C_{6\beta}$ inhibă partiția prin creșterea energiei libere printr-un efect dominant entalpic. Aceste diferențe între contribuția celor două poziții ale oxidrilului s-au evaluat prin scăderea valorilor corespunzătoare grupării de la C_5 din acelea corespunzătoare grupării din poziția $C_{6\beta}$ ($C_{6\beta} - C_5$). Datele sugerează importanța fundamentală a proceselor de desolvatare și resolvatare pentru formarea complexului activat implicat în transferul interfazic. Prin transferul grupării oxidril de la C_5 la $C_{6\beta}$ se accentuează contribuția

Tabelul 6.8

Contribuţia oxidului dependent de poziţie la parametri net termodinamici pentru transferul interfazic al tetraciclinelor într-un sistem bifazic la 37° (după SCHUMACHER şi LEI [97])

Poziţia grupării OH	π	$\Delta F_{G\Delta F}$ cal/mol	$\Delta H_{G\Delta H}$ cal/mol	$\Delta S_{G\Delta S}$ cal/mol grade	$T\Delta S_{GT\Delta S}$ cal/mol
C_5	0,170	−239	1041	4,1	1271
$C_{6\beta}$	−0,789	1121	3025	6,1	1891
Diferenţa valorilor între $C_{6\beta}$ − C_5		1360	1984	2	620

π = lg contribuţiei grupului substituit la coeficientul de partiţie;
Valoarea π a fost dedusă după metoda Hansch:

$$\pi = \lg (K_a''^0/K_a'^0) = \Delta F_{G\Delta F}/-2.303\ RT \qquad \text{ec.6.46}$$

$$\Delta F_{G\Delta F} = \Delta F'' - \Delta F'$$

în care:
$K_a'^0$ = coeficientul de partiţie al compusului nesubstituit
$K_a''^0$ = coeficientul de partiţie al compusului substituit
$\Delta F'$ = energia liberă a compusului nesubstituit
$\Delta F''$ = energia liberă a compusului substituit
$\Delta F_{G\Delta F}$ = contribuţia substituentului la energia liberă (ΔF)
$\Delta H_{G\Delta H}$ = contribuţia substituentului la entalpia netă
$\Delta S_{G\Delta S}$ = contribuţia substituentului la entropia netă
$T\Delta S_{GT\Delta S}$ = contribuţia substituentului la energia entropică

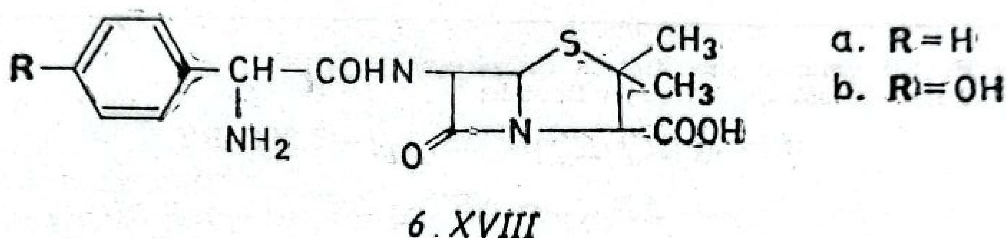
hidrofilă şi se micşorează interacţia hidrofobă în formarea complexului activat. Coeficientul de partiţie determinat de SCHUMACHER şi LEI [97] în sistemul octanol/apă la pH 5,5 scade de aproximativ 9 ori. (lg *CP* pentru doxiciclină = 0,837, lg *CP* pentru tetraciclină = 0,092). În cazul oxitetraciclinei, care conţine o grupare oxidril în plus faţă de tetraciclină se constată o creştere a coeficientului de partiţie (lg *CP* = 0,116) datorată unei contribuţii aparent negative a oxidrilului la energia liberă ($\Delta F_{G\Delta F}$ = − 239). Cînd doxiciclina este trecută în oxitetraciclină prin adausul grupării oxidril de la $C_{6\beta}$, coeficientul de partiţie descreşte datorită unei contribuţii aparent pozitive a substituentului ($\Delta F_{G\Delta F}$ = 1121) la energia liberă.

Introducerea unei grupări hidrofile în molecula tetraciclinei nu conduce în mod obligatoriu la scăderea coeficientului de partiţie. Modul în care se manifestă gruparea oxidril depinde de poziţia sa şi de participarea la interacţiile solvent-solvat în formarea complexului activat de transfer.

Un alt exemplu de creştere a absorbţiei prin introducerea de grupări oxidril este oferit de ampicilină (6.XVIIIa) [87, 108, 115]. p-Hidroxiampicilina (amoxicilina 6.XVIIIb) este de 2 ori mai bine absorbită decît ampicilina (fig. 6.7) [87, 91, 108].

Se presupune că oxidrilul din poziţia para conferă amoxicilinei capacitatea de a fi mai repede acceptată decît ampicilina de către mecanismele naturale de transport activ ale aminoacizilor şi peptidelor cu catenă scurtă prin mucoasa intestinală [92]. Prezenţa grupării oxidril în poziţia meta nu contribuie la acest fenomen [84].

Detalii asupra absorbţiei amoxicilinei au fost date de BROGDEN şi colab. [19].



6.XVIII

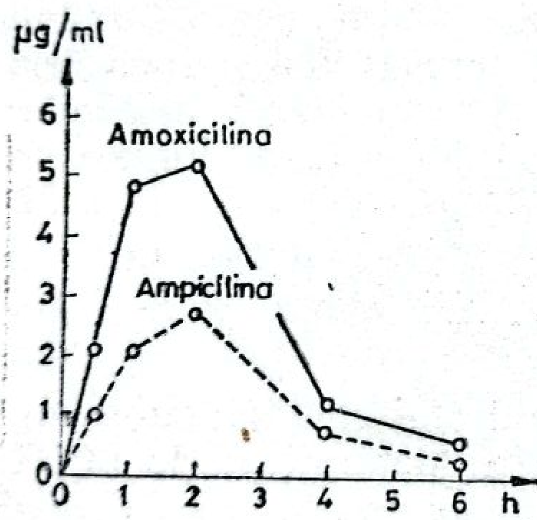
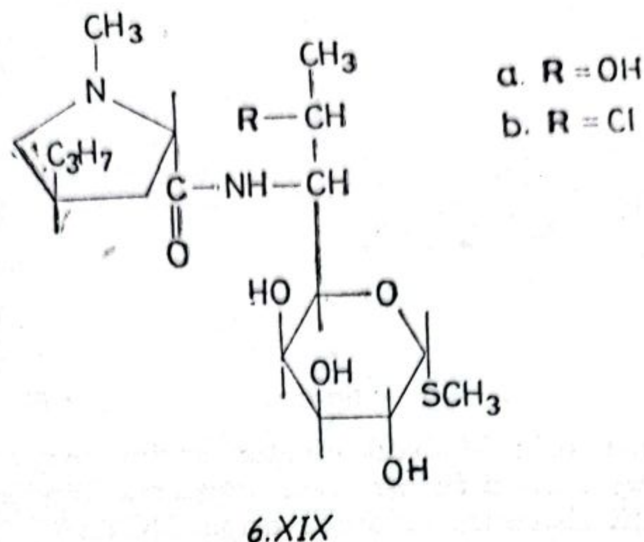


Fig. 6.7: Concentraţiile sanguine ale amoxicilinei şi ampicilinei după administrare orală de 250 mg (după SUTHERLAND şi colab. [108]).

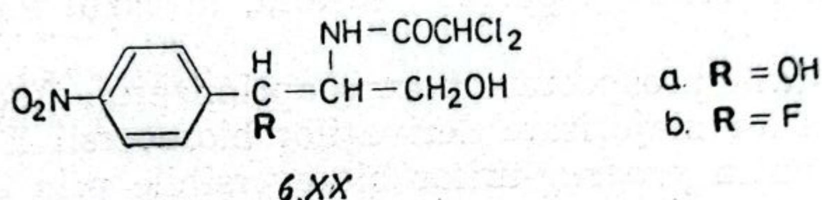
Înlocuirea grupărilor hidrofile cu alte grupări nonpolare este un procedeu larg aplicat pentru creşterea absorbţiei. Astfel, prin înlocuirea grupării oxidril de la C_7 al lincomicinei (6.XIXa) ; lg $CP = 0{,}56$) cu clor s-a obţinut clindamicina (6.XIXb ;lg $CP = 2{,}16$) cu absorbţie superioară, conducînd la concentraţii serice considerabile [41, 79].

Clindamicina, datorită gustului amar şi durerii provocate la administrarea sa intramusculară, a necesitat studii privind optimizarea acceptării sale de către bolnav (cap. 4.1.2.1 şi 4.2.2).

Înlocuirea grupărilor oxidril cu halogeni conduce însă de multe ori la modificarea activităţii biologice. În cazul cloramfenicolului (6.XXa) substituţia oxidrilului secundar cu fluor este



6.XIX



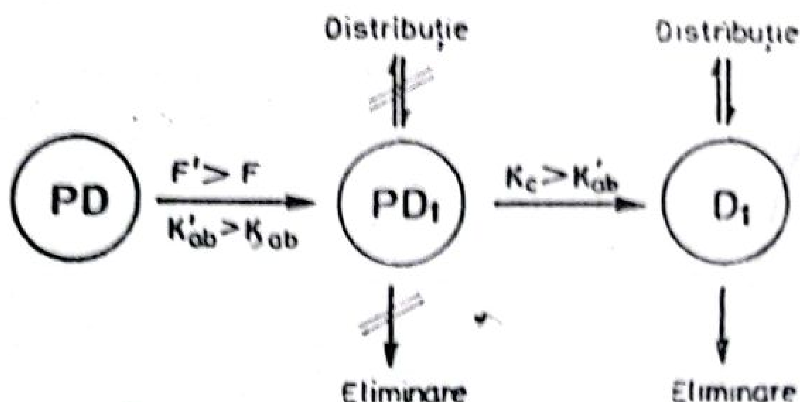
6.XX

favorabilă în sensul că analogul fluorurat (6.XXb) este activ și pe microorganisme rezistente la cloramfenicol, acționînd ca inhibitor al cloramfenicolacetiltransferazei.

6.1.2.3. OPTIMIZAREA ABSORBȚIEI PRIN SINTEZA DERIVAȚILOR BIOREVERSIBILI

Optimizarea biodisponibilității sistemice se poate realiza, în general, prin creșterea fracțiunii de substanță absorbită ($F' > F$) și/sau a vitezei de absorbție, ($K'_{ab} > K_{ab}$). În cazul derivaților bioreversibili (*PD*) se impune ca, în compartimentul central, imediat după absorbție, să aibă loc conversia la substanța părinte (*D*) cu o constantă de viteză (K_c) mai mare decît orice constantă din sistem [87].

Din schema 6.3 se observă că, în mod ideal, prospectarea unui *prodrug* destinat optimizării biodisponibilității sistemice trebuie să urmărească doi factori importanți: creșterea vitezei de absorbție $K'_{ab} > K_{ab}$ și a vitezei de conversie peste viteza de absorbție ($K_c > K_{ab}$). Numai în felul acesta se poate anula posibilitatea pierderii substanței active sub forma de *prodrug* intact, bioinactiv. Controlul vitezei de conversie se poate obține prin administrarea atît a substanței părinte (*D*) ca atare, cît și a *prodrug*-ului, în doză echivalentă, intravenos. Concentrațiile



Schema 6.3: Modelul cinetic optim pentru un *prodrug* a cărui funcție este creșterea biodisponibilității sistemice (adaptat după NOTARI [87]).

sanguine ale substanței părinte, se află, în cazul ideal, aproape identice.

Prodrug-urile prospectate pentru optimizarea absorbției aparțin în marea lor majoritate derivaților bioreversibili prin hidroliză și mai puțin *prodrug*-urilor bioreversibile prin ciclizare sau sistemelor redox abordate recent.

6.1.2.3.1. *DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN HIDROLIZĂ*

Derivații bioreversibili prin hidroliză aparțin derivaților funcționali: ester, eter, amidă etc. Principiile generale de prospectare ale acestor *prodrug*-uri s-au prezentat la cap. 2.1.2.1.

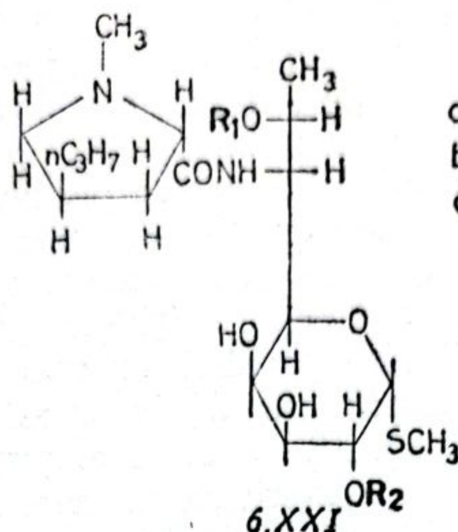
6.1.2.3.1.1. ESTERI

Prodrug-urile de tip ester se obțin, fie de la substanțe medicamentoase cu funcții alcoolice, fie de la substanțe medicamentoase cu funcții carboxilice.

Substanțele medicamentoase de tip alcool, modulate ca esteri, $ROCOR_1$,sînt îndeosebi antibioticele (macrolide, lincomicine, cloramfenicol), catecolaminele, nucleozidele, hormonii steroizi, vitaminele hidrosolubile.

Studiile efectuate în aceste grupe au urmărit influența restului acilant asupra absorbției și asupra clivajului, preabsorbtiv și postabsorbtiv, condiții importante pentru optimizarea biodisponibilității și respectiv a activității biologice.

S-a constatat că, absorbția este în strînsă dependență de lungimea catenei, prezentînd, ca și în cazul analogilor, relații reprezentabile prin grafice în formă de clopot. Astfel în cazul analogilor lincomicinei (6.XXIa), esterii alifatici omologi (6.XXIb) ilustrează creșterea absorbției proporțională cu creșterea lun-



6.XXI

gimii catenei de la $C_1 - C_3$ ca apoi să scadă treptat, 2-octanoatul de lincomicină avînd o absorbție mai slabă decît lincomicina bază (tabelul 6.9).

Tabelul 6.9

Variația absorbției cu lungimea catenei proentității în seria esterilor alifatici omologi ai lincomicinei (după FLETCHER și colab. [47])

Compusul	*CP* (eter/apă)	absorbit după 2 ore %
Lincomicină	0,46	33
2-Propionat de lincomicină	14	64
2-Butirat de lincomicină	40	54
2-Hexanoat de lincomicină	390	40
2-Octanoat de lincomicină	2750	27
2-Laurat de lincomicină	7800	17

Scăderea absorbției peste o lungime de trei atomi de carbon este determinată de scăderea fracțiunii absorbite care este condiționată nu numai de proprietățile de transport ci și de clivajul manifestat preabsorbtiv, de efectul primului pasaj (cap. 6.2.2). La pH6, în intestinul subțire, esterii lincomicinei se hidrolizează cu o viteză proporțională cu lungimea catenei [47].

Viteza clivajului preabsorbtiv depinde, de asemenea, de poziția oxidrilului esterificat [80]. Astfel, 2-propionillincomicina (6.XXIb) se absoarbe, în 2 ore, 64%, iar 7-propionillincomicina (6.XXIc), 94%. Creșterea fracțiunii absorbite pentru 7-acillincomicine rezultă din rezistența mai mare față de hidroliza enzimatică manifestată preabsorbtiv. Datorită acestei proprietăți

care se manifestă în aceeaşi măsură şi în sînge, postabsorbtiv, 7-acillincomicinele sînt mai puţin active decît 2-acillincomicinele (fig. 6.8). Acestea din urmă deşi se absorb într-o proporţie mai redusă, sînt mai active întrucît se scindează mai rapid în sînge, eliberînd concentraţia minimă necesară bioactivităţii.

Activitatea biologică a esterilor lincomicinei condiţionată de poziţia oxidrilului în moleculă [80] este maximă pentru 2-acillincomicine şi scade în ordinea poziţiilor 2 > 3 > 7 > 4. Această scădere a activităţii este paralelă cu reactivitatea grupărilor oxidril în reacţia de esterificare [5]. Hidroxilul din poziţia 4, care se esterifică cel mai greu, este cel mai puţin activ, iar hidroxilul din poziţia 2, care se esterifică cel mai uşor este cel mai activ. Clivajul esterilor lincomicinei poate fi optimizat prin utilizarea unor resturi acilante atrăgătoare de electroni. Astfel, în seria esterilor aromatici ai lincomicinei (6.XXIIa—e) s-a con-

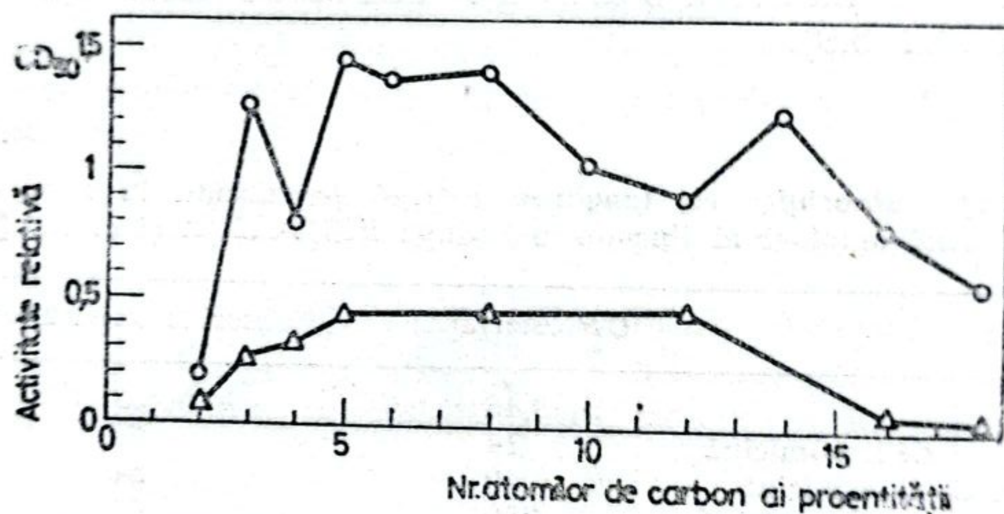
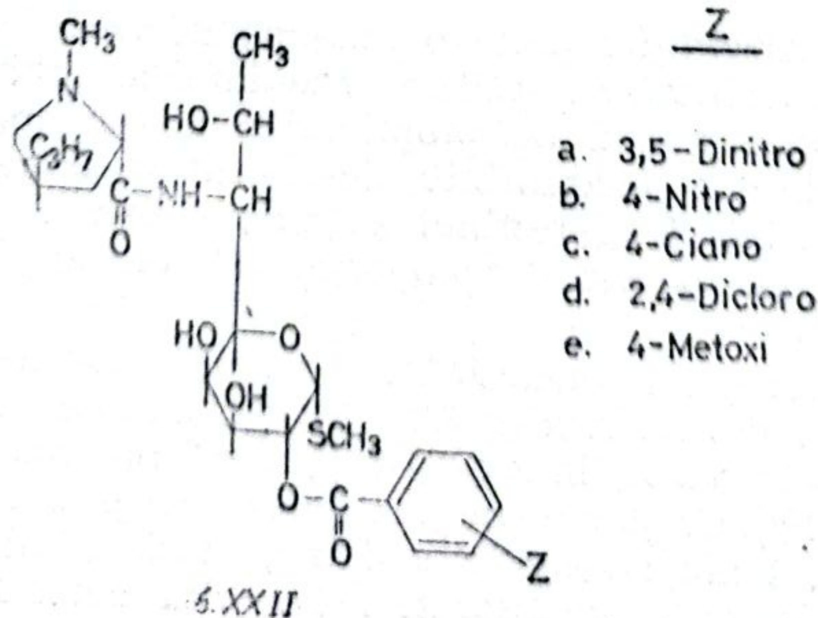


Fig. 6.8: Dependenţa activităţii relative a esterilor lincomicinei de lungimea restului acilant (după MOROZOWICH şi colab. [80]), ○ 2-acillincomicina; △ 7-acillincomicine.



6.XXII

statat că, introducerea pe nucleul aromatic a unor substituenţi atrăgători de electroni, conduce la creşterea activităţii, aceasta fiind dependentă de valoarea σ Hammett [80] (fig. 6.9).

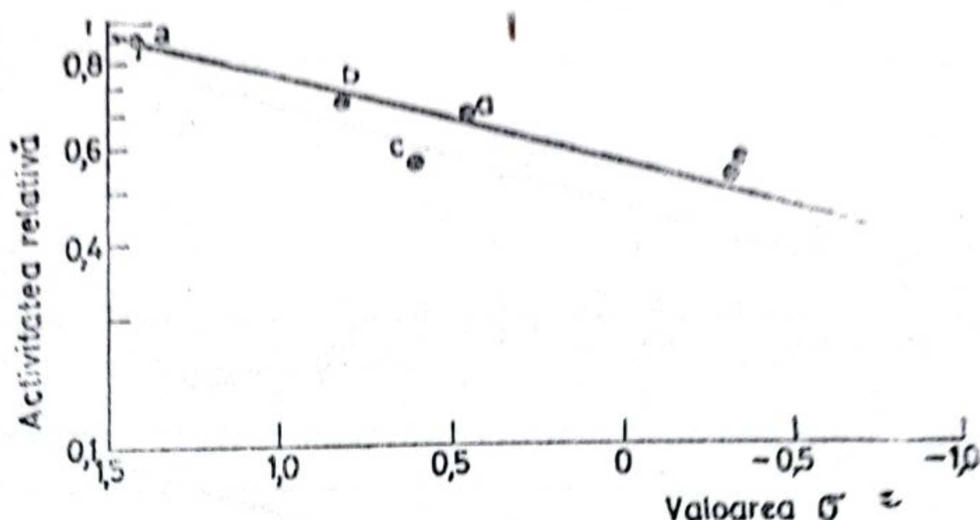
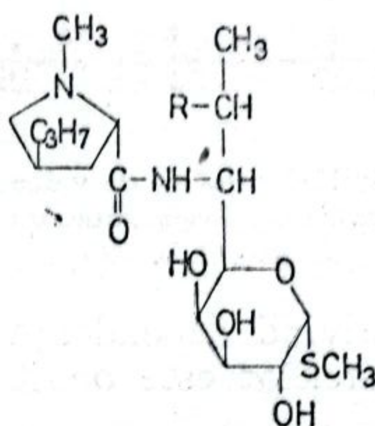


Fig. 6.9: Corelarea activităţii antibacteriene a esterilor aromatici ai lincomicinei cu valoarea σ Hammett a substituenţilor (după MOROZOWICH şi colab. [80]).

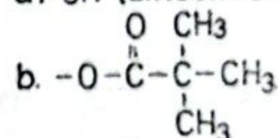
Din figură se constată că, activitatea creşte liniar cu valoarea σ Hammett, fiind maximă pentru 3,5-dinitro-derivatul 2-benzoillincomicinei (6.XXIIa).

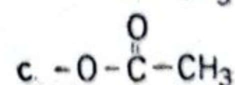
Influenţa activării esterului prin efecte electronice de substituent este ilustrată, de asemenea, de cercetările efectuate în seria esterilor lincomicinei cu resturi acilante, ramificate sau halogenate (6.XXIII-a—g) (fig. 6.10).

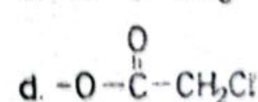
Activitatea biologică a esterilor creşte liniar cu valoarea σ* Taft atît la administrare orală, cît şi subcutan (fig. 6.10). Se

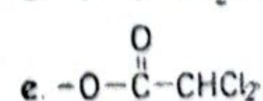


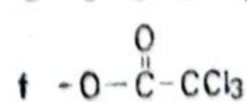
a.-OH (Lincomicin)

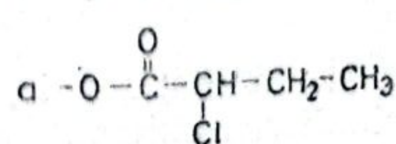












6.XXIII

remarcă faptul că, esterul 6.XXIIIf prezintă o activitate superioară față de lincomicină.

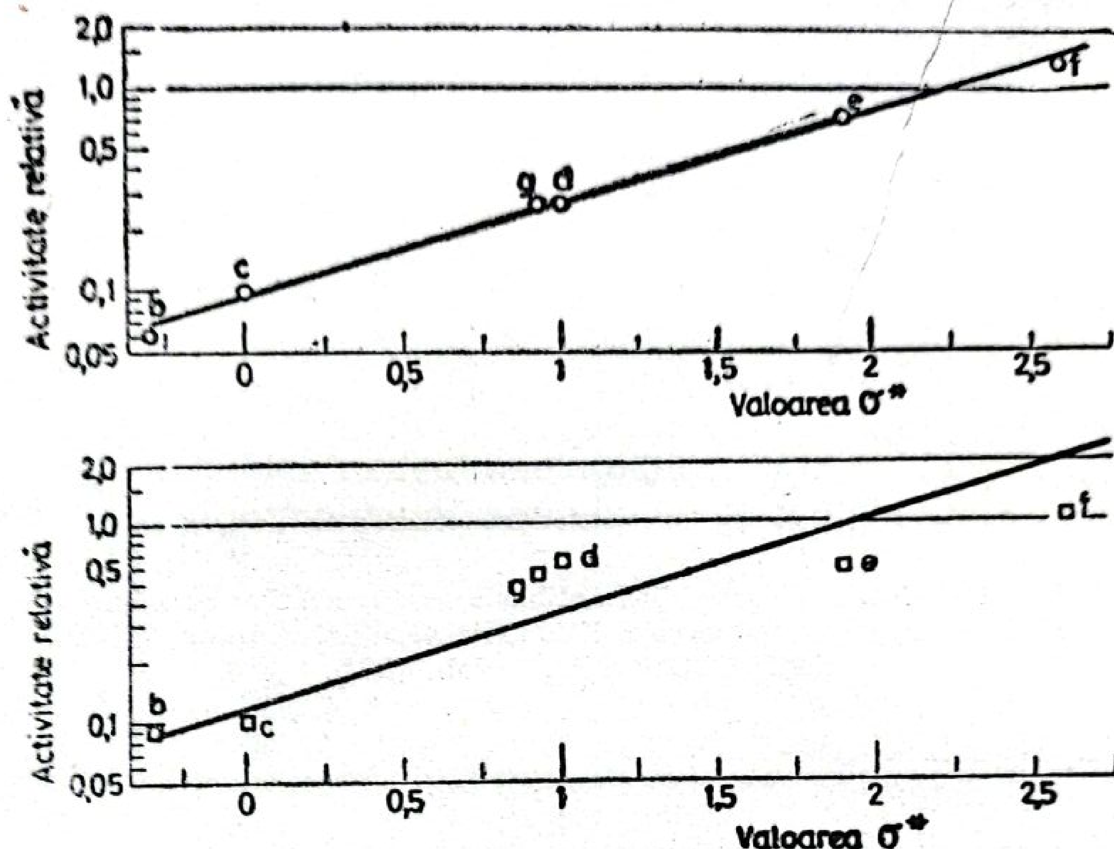
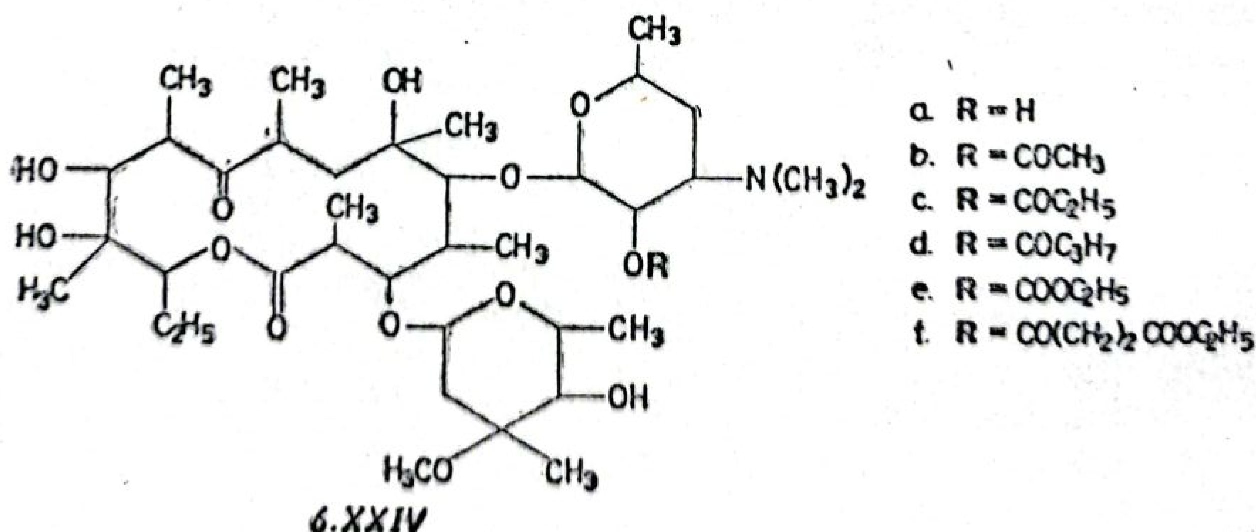


Fig. 6.10.: Dependența activității relative de valoare σ* în seria 7-acillincomicinelor (6.XXIIIa-g) administrate oral (jos) și subcutan (sus) (după MOROZOWICH și colab. [80]).

Un alt exemplu privind dependența activității biologice de viteza de clivare a esterilor este oferit de esterii eritromicinei 6.XXIVa–g.



În această serie, nivelele serice optime se obțin cu 2-propionileritromicina, mai scăzute cu 2-acetil- sau 2-butirileritro-

micina și cu valori neglijabile pentru resturi mai lungi [106]. În cazul acetatului și propionatului, valorile absorbției sînt mai mari decît pentru eritromicina bază (fig. 6.11).

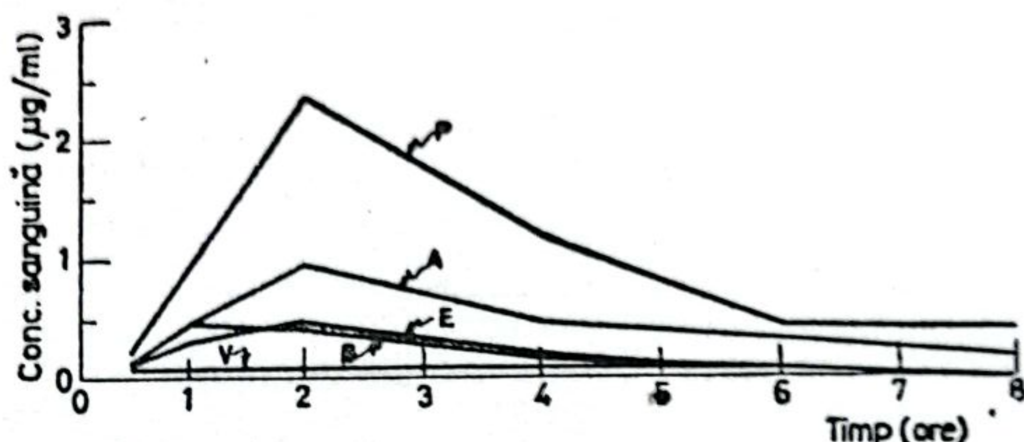


Fig. 6.11 : Nivelele serice de eritromicină după administrare orală de 250 mg eritromicină bază (E) și doze echivalente de acetat (A), propionat (P), butirat (B) și valerianat (V) de eritromicină (după STEPHENS și colab. [106]).

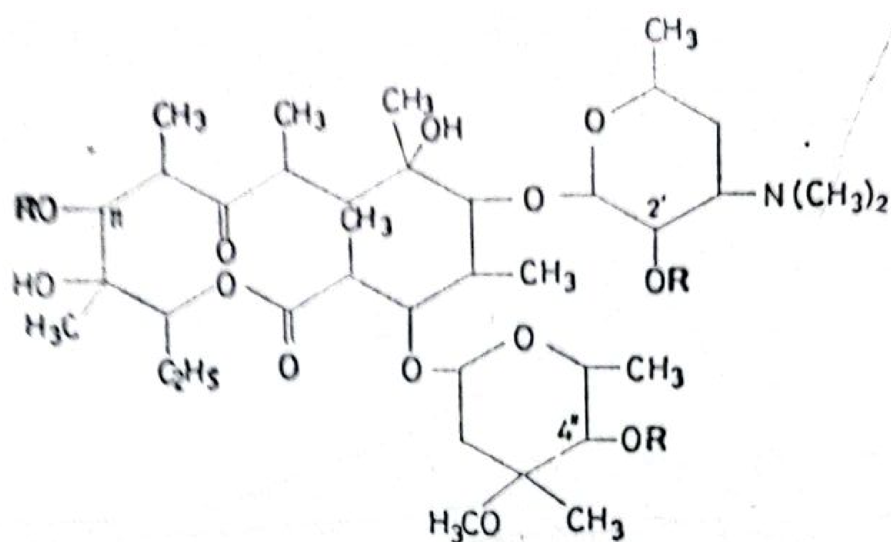
Coeficientul de partiție aparent al propionileritromicinei ($\lg CP_a = 3{,}11$), comparativ cu al eritromicinei bază ($\lg CP_a = 0{,}17$), este de 1.000 de ori mai mare la pH-ul 6 al intestinului subțire, ceea ce explică creșterea absorbției la nivel intestinal. Coeficientul de partiție aparent s-a calculat de LEO și colab. [70] din coeficientul de partiție intrinsec CP_i și pK_a pe baza ecuației :

$$\mathrm{pH} - pK_a = \lg \frac{CP_i - CP_a}{CP_a} \qquad \text{(ec. 6.47)}$$

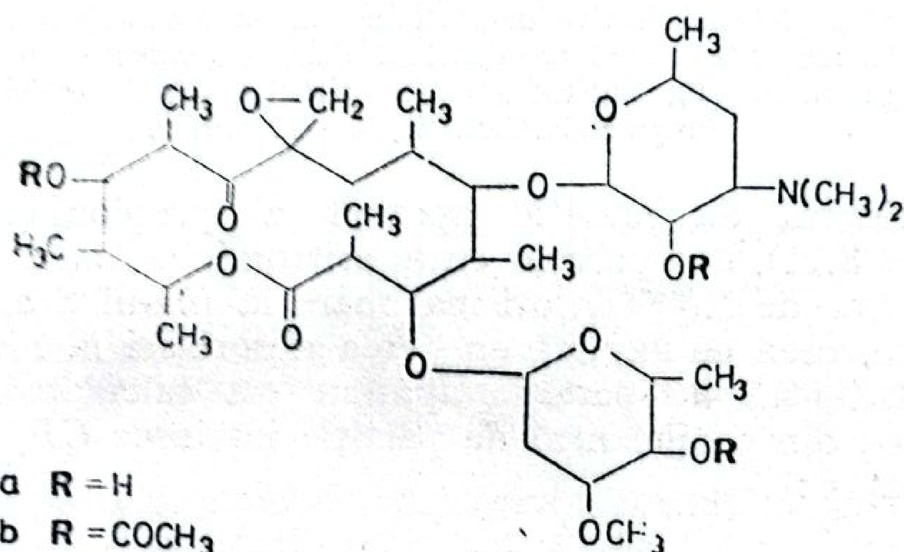
Coeficientul de partiție intrinsec CP_i s-a determinat în sistemul octanol/apă pentru eritromicină și s-a calculat pe principiul π adivității pentru propionileritromicină. La pH 7,4 ,deși diferența nu mai este atît de mare, esterul rămîne aproximativ de 100 de ori mai lipofil.

Esterificarea avansată a eritromicinei în pozițiile 2′, 4″ și 11 conduce la o creștere semnificativă a lipofilicității (6.XXV). Triacetilderivatul este mai lipofil decît monoacetilderivatul.

Acest *prodrug* s-a abordat inițial pentru corectarea gustului prin scăderea solubilității în apă. Analog eritromicinei s-a esterificat exhaustiv oleandomicina (6.XXVI a), obținîndu-se, de exemplu, triacetiloleandomicina (6.XXVI b). Acilarea avan-



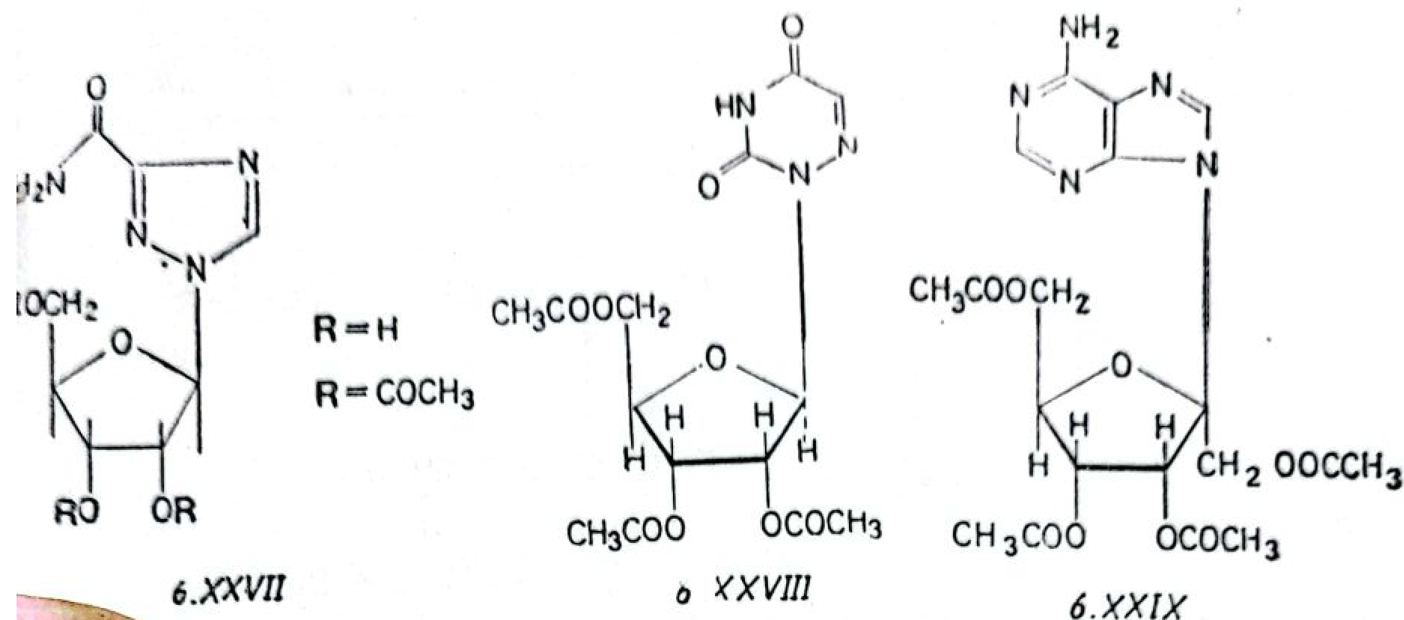
6.XXV



6 XXVI

sată este favorabilă absorbţiei dar, mai ales, prelungirii efectului. Astfel, se remarcă efectele prelungite ale triacetilribavirinei (6.XXVII) [cit. 55], triacetil-6-azauridinei (6.XXVIII) şi tetraacetilpsicofuraninei (6.XXIX) [cit. 112].

Prodrug-uri rezultate prin esterificarea substanţei medicamentoase de tip acid cu alcooli sau fenoli au fost foarte mult cercetate în seria antibioticelor beta-lactamice. Esterificarea funcţiei carboxil cu alcooli simpli n-a condus la rezultatele scontate. Esterii alifatici ai penicilinelor s-au dovedit inactivi [59]. S-a considerat că, esterificarea carboxilului penicilinelor prezintă impedimente sterice analoage acidului t-butil-i-propilacetic [80], care se manifestă şi la scindarea enzimatică a esterului format (fig. 6.12).



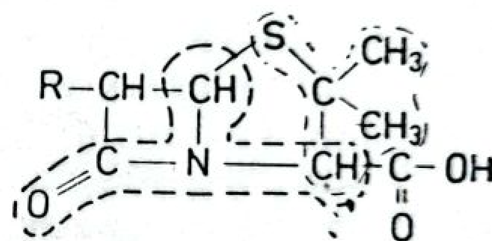
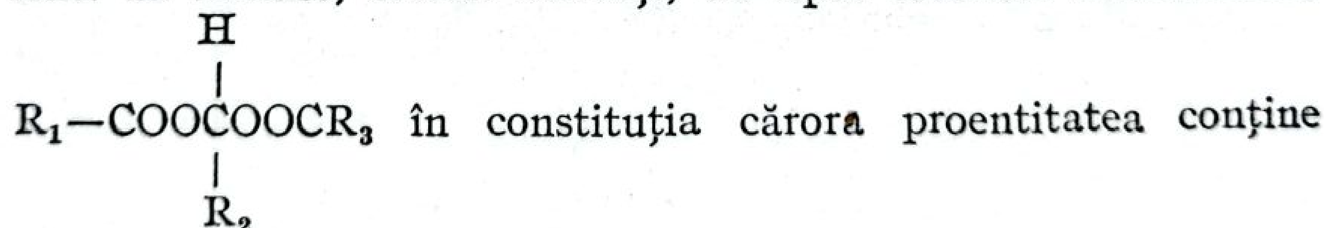


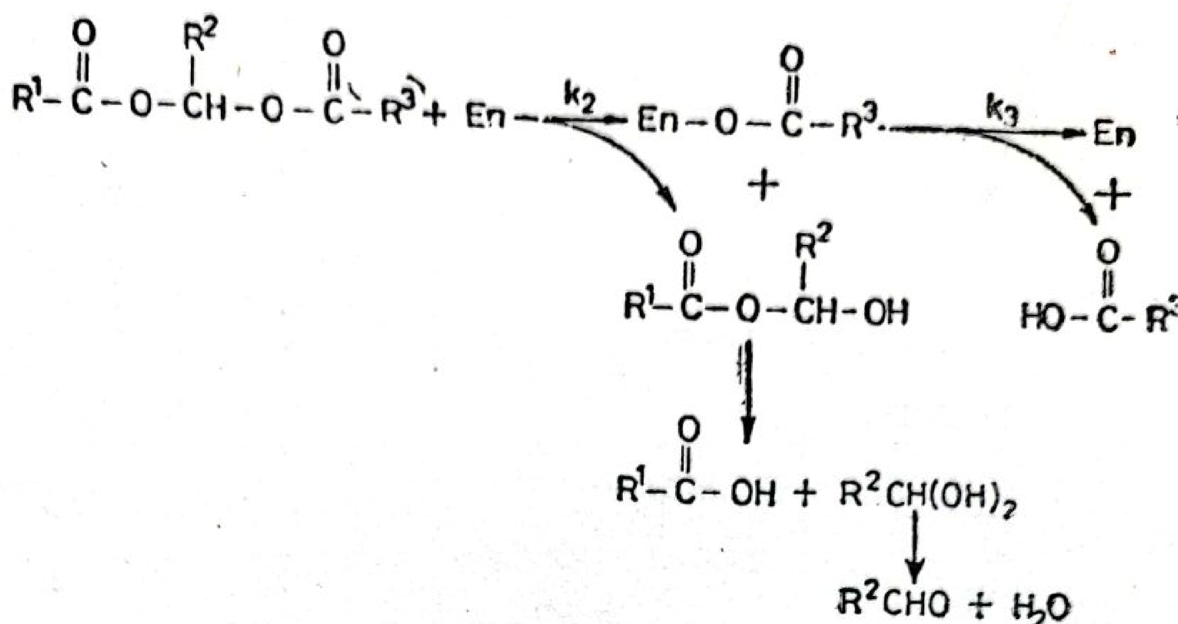
Fig. 6.12: Analogia acidului 2.2-dimetil-6R-penam-3-carboxilic cu acidul terț-butil-izopropil acetic (după MOROZOWICH și colab. [80]).

Esterii acizilor puternic impedimentați steric formează un intermediar stabil de acil-enzimă, a cărui dezacilare se produce lent. În schimb, esterii activați, de tipul esterilor aciloximetil,

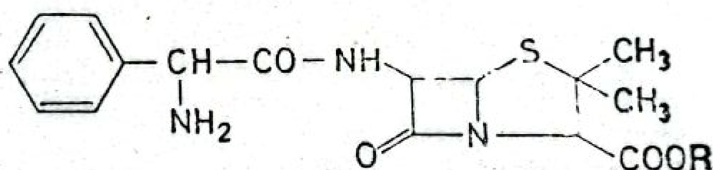


R_1—COOC(H)(R$_2$)OOCR$_3$ în constituția cărora proentitatea conține două funcții ester, se clivează cu ușurință la funcția ester terminală —OOCR$_3$ mai îndepărtată și mai accesibilă atacului enzimatic. Complexul inițial format de acil-enzimă nu conține restul penicilinic al substanței medicamentoase părinte ci parțial restul proentității En—OCR$_3$. Penicilina se îndepărtează sub forma unui ester-alcool instabil din care se eliberează cu ușurință (schema 6.4).

Prodrug-urile de acest tip studiate în cadrul ampicilinei (6.XXXa) [10, 13, 32, 38, 39, 43, 75, 96], carbenicilinei și cefalosporinelor de uz oral [83, 114] au înregistrat rezultate deosebite fiind stabile la pH-ul sucului gastric și ușor scindabile în sînge. Dintre esterii aciloximetil ai ampicilinei s-au introdus



Schema 6.4 : Scindarea enzimatică a esterilor aciloximetil (după MOROZOWICH și colab. [80]).



a. Ampicilina R= H

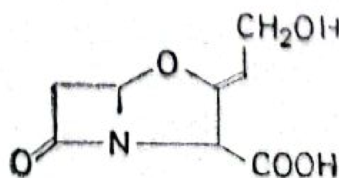
b. Bacampicilina R= $-CH(CH_3)-OCO-OC_2H_5$

c. Pivampicilina R= $-CH_2-OCO-C(CH_3)_3$

d Talampicilina R= –CH– (ftalidil)

6 XXX

în terapeutică : pivampicilina, bacampicilina, talampicilina, Acești esteri au dovedit o biodisponibilitate superioară (ilustrată pentru pivampicilină în figura 6.13) și totodată efecte adverse intestinale mai reduse decît ampicilina la administrare pe cale orală, singure sau în asociere cu acidul clavulanic (6.XXXI) inhibitor al β-lactamazei [92].



6.XXXI

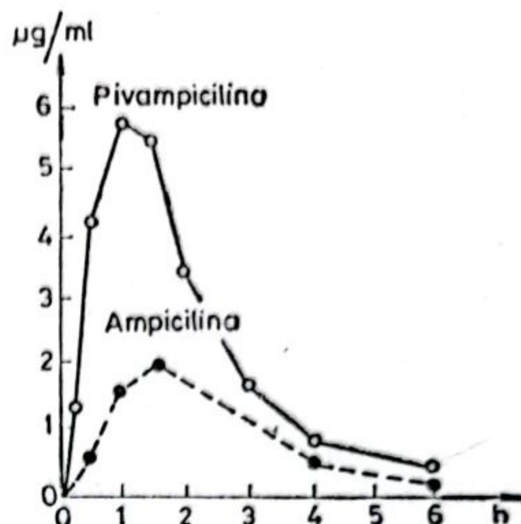
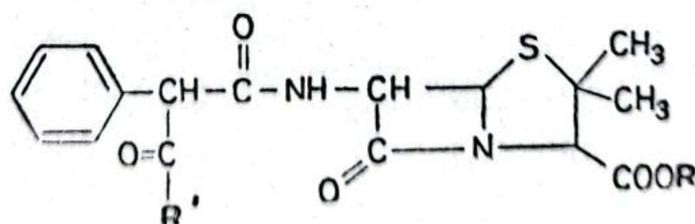


Fig. 6.13: Concentrațiile sanguine ale pivampicilinei și ampicilinei după 250 mg administrate oral (după DAEHNE și colab. [38]).

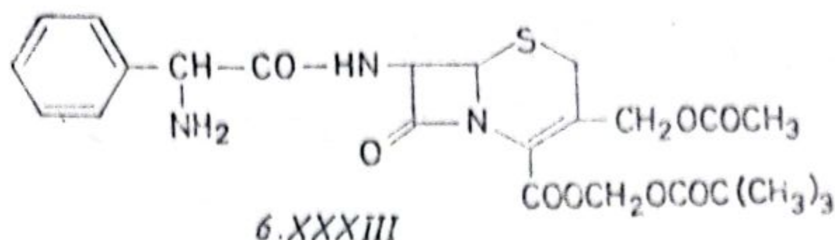
Esterii aciloximetil ai carbenicilinei (6.XXXIIa) s-au realizat atît prin esterificarea grupării carboxil din poziția 3 (6.XXXIIc), cît și a grupării carboxil din catena laterală (6.XXXIIb) [cit. 99]. Carbenicilina prin prezența grupării carboxil din catena laterală oferă posibilități mai mari de modulare comparativ cu ampicilina. Cercetările [33, 34] au relatat că la nivelul grupării carboxil din catena laterală se pot sintetiza esteri aromatici care prezintă o absorbție bună și o scindare rapidă [34]. În terapeutică, pe baza acestor proprietăți, s-au introdus carfecilina (6.XXXIId) și carindacilina (geopen; 6.XXXIIe) [95].

În seria cefalosporinelor de uz oral s-au relevat pivaloiloximetilcefaloglicina (6.XXXIII) [114] și aciloxilbenzilcefalexina (6.XXXIV) [83].

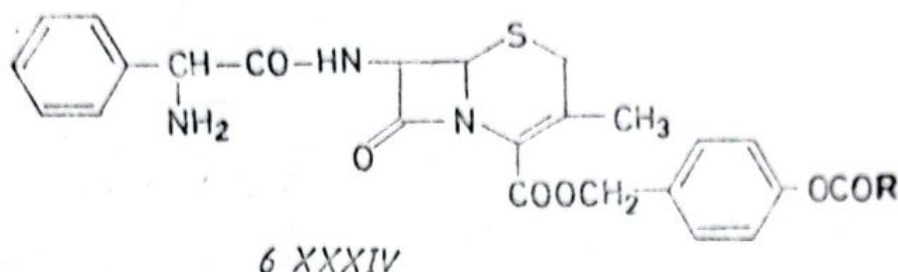


a. R = H; R' = OH
b. R = H; R' = $OCH(CH_3)OCOCH_3$
c. R = $CH(CH_3)OCOCH_3$; R' = OH
d. R = H; R' = $-O-C_6H_5$
e. R = H; R' = –O–(indanil)

6.XXXII



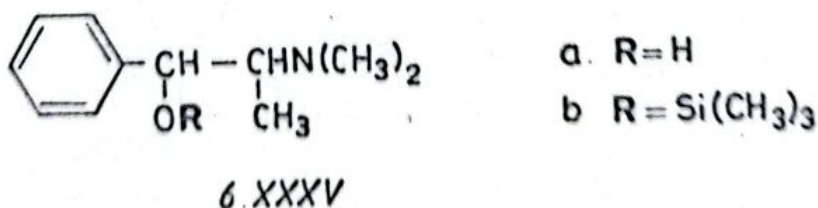
6.XXXIII



6 XXXIV

6.1.2.3.1.2. ETERI

Eterii în majoritatea lor s-au utilizat ca *prodrug*-uri pentru optimizarea prelungirii timpului de activitate a substanțelor medicamentoase [68] avînd o hidroliză înceată (cap. 8.2.2). Comportamentul diferit al sililеterilor, care hidrolizează rapid, a stimulat sinteza acestor eteri pentru optimizarea absorbției substanțelor medicamentoase. Astfel, BECKETT și colab. [9] studiază eterii trialchilsilil ai aminoalcoolilor (metilefedrina, efedrina și norefedrina). Rata hidrolizei sililеterilor urmărită în cadrul metilefedrinei (6.XXXVa) este maximă pentru trimetilsilil eterul (6.XXXVb) și scade cu creșterea numărului atomilor de carbon ai restului sililalchil 6.XXXV. Sililеterii ameliorează semnificativ lipofilicitatea compusului părinte. Trimetilsililmetilefedrina prezintă un coeficient de partiție (n-heptan/apă) la pH = 6 de aproximativ 5.000 de ori mai mare decît metilefedrina.



6.XXXV

6.1.2.3.1.3. AMIDE

Prodrug-urile de tip amidă s-au abordat în special pentru mascarea grupărilor aminice. Restul acilant introdus ca proentitate are un rol important în reducerea toxicității și protejarea grupării aminice față de efectul primului pasaj. Un exemplu

este oferit de derivații acilați ai PAS-ului (cap. 6.2.2). Deși prin acilare crește lipofilicitatea compusului părinte și respectiv absorbția, amidele se aplică mai rar pentru optimizarea biodisponibilității sistemice datorită stabilității relative *in vivo*. Biorevesibilitatea lentă permite utilizarea lor pentru prelungirea activității compusului părinte (cap. 8.2.4.).

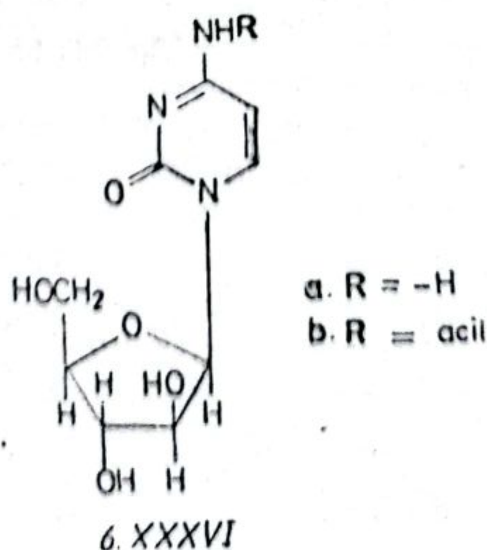
Prezența amidazelor în anumite compartimente (microflora gastrointestinală, ficat, țesut neoplazic) conferă *prodrug*-urilor de tip amidic o oarecare selectivitate în eliberarea compusului părinte la nivelul respectiv (cap. 7.2.1.)

Optimizarea bioreversibilității amidelor în organism este posibilă prin abordarea peptidelor scindabile de către enzimele proteolitice. Astfel, acilarea ara-citidinei (6.XXXVIa) cu resturi acilante de arginină, lizină (6.XXXVIb) [111] a condus la rezultate superioare, *prodrug*-urile obținute fiind scindate sub acțiunea tripsinei.

Acilarea exhaustivă a amidelor s-a dovedit un procedeu eficient de creștere a lipofilicității și respectiv a absorbției, *prodrug*-urile respective avînd totodată o bioreversibilitate rapidă, mai ales prin prezența unui rest acilant puternic atrăgător de electroni. Pe acest principiu s-au sintetizat, cu succes, derivații N_1-acilați ai sulfamidelor.

Din seria derivaților N_1-acilați ai sulfamidelor s-a introdus în terapeutică N_1-acetilsulfisoxazolul (4.XII), care a dovedit o absorbție bună și o scindare hidrolitică rapidă [12], fiind rezistent față de efectele primului pasaj și lipsit de gustul amar al sulfizoxazolului (cap. 4.1.2.1.).

Optimizarea bioreversibilității se atribuie prezenței grupării SO_2 vicinală cu efecte puternic atrăgătoare de electroni ceea ce conduce la obținerea de amide activate. Analog se comportă

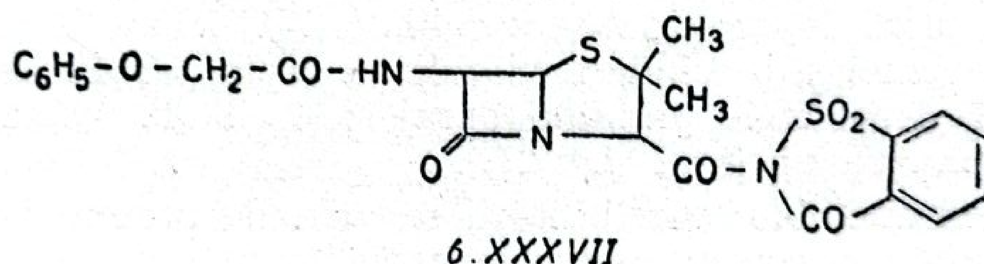


6.XXXVI

şi derivatul zaharinic al fenoximetilpenicilinei (6.XXXVII), care a prezentat o activitate biologică asmănătoare fenoximetilpenicilinei [cit. 80].

Funcţia carboxil a compuşilor biologic activi se maschează mai rar sub formă de amidă, deoarece amida nu conduce la o creştere avantajoasă a lipofiliei carboxilului, iar conversia sa la acid este înceată. Lipofilicitatea carboxilului (lg $CP = -1{,}21$) este foarte apropiată de a amidei (lg $CP = -1{,}71$). Este posibil ca această natură izolipofilică să ofere amidei o activitate biologică similară cu a acidului părinte. În unele serii de medicamente, acizii şi amidele corespunzătoare prezintă efecte foarte apropiate. Astfel, acizii alfa-alchil-fenilacetici şi alfa-alchil-fenilacetamidele (6.XXXVIII) manifestă o acţiune hipocolesterolemiantă analoagă, puţin mai scăzută pentru amide faţă de acizi [40].

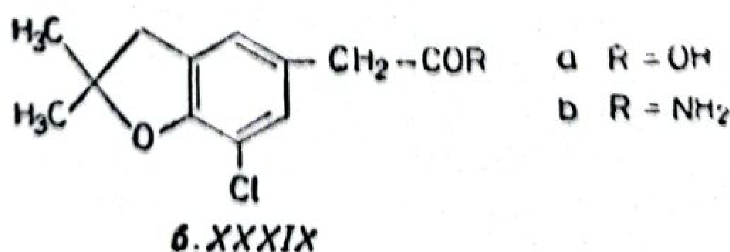
Conversiunea acestor amide la acid *in vivo* n-a fost studiată şi este posibil ca ele să acţioneze ca atare. De asemenea, acidul 7-clor-2,3-dihidrobenzofuran-5-acetic (6.XXXIXa), antiinflamator, prezintă o eficienţă cu puţin mai mare decît amida corespunzătoare (6.XXXIXb) pe testul edemului labei de şobolan indus cu caragenină [57].



6.XXXVII



6. XXXVIII



6.XXXIX

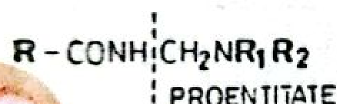
Există şi cazuri în care amidele au o acţiune mult mai redusă decît acizii corespunzători. De exemplu, benzilpenicilinamida prezintă doar 20% din activitatea benzilpenicilinei.

6.1.2.3.1.4. BAZE N-MANNICH

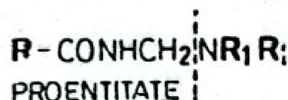
Sintetizate iniţial pentru creşterea solubilităţii în apă (cap. 5.3.5.1.3.) şi apoi în lichidele organismului (cap. 6.1.1.5) a amidelor biologic active, bazele Mannich au fost abordate recent sub un alt aspect, de creştere a lipofilicităţii aminelor biologic active [23, 62]. Spre deosebire de primul caz în care proentitatea este reprezentată de restul aminometilenic (6.XL), în cazul aminelor biologic active, restul introdus este un rest amidometilenic (6.XLI).

Prin amidometilare pK_a-ul aminelor derivatizate descreşte considerabil, cu 3 unităţi de pK_a [62]. Amina este mascată, iar lipofilia moleculei creşte prin depresarea protonării.

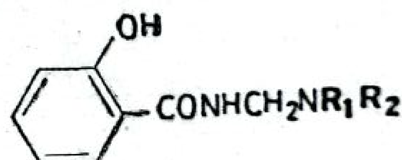
Selectarea amidelor pentru sinteza bazelor Mannich ale aminelor a dovedit că, salicilamida este superioară benzamidei. Salicilamidometilenaminoderivatul (6.XLII) prezintă un clivaj rapid la pH neutru, ceea ce sugerează utilizarea salicilamidei în sinteza de *prodrug*-uri ale compuşilor biologic activi de tip aminic (62).



6 XL



6 XLI



6.XLII

6.1.2.3.2. *DERIVAŢI BIOREVERSIBILI PRIN CICLIZARE*

În 1961, LEVINE şi colab. [72] au preconizat posibilitatea optimizării absorbţiei intestinale a compuşilor cuaternari N-heterociclici prin utilizarea N-halo-alchilaminelor. Aceste *prodrug*-uri au fost propuse în urma scindării ipotetice a compusului cuaternar bioactiv, avînd în vedere lipofilicitatea superioară a aminelor terţiare corespunzătoare. Pentru ca în organism, reciclizarea să aibă loc cu uşurinţă, aminele respective au fost activate prin halogenare. Autorii au studiat unii compuşi cuaternari de piperidiniu (6.XLIIIb) şi pirolidiniu (6.XLIVb), urmărind procentul absorbit după 3 ore comparativ cu *prodrug*-urile corespunzătoare (6.XLIIIa) (6.XLIVa). Rezultatele sînt trecute în tabelul 6.10).

Tabelul 6.10

Procentul absorbției după 3 ore de la administrarea pe cale orală a *prodrug*-urilor de tip *N*-haloalchilaminic și a compușilor cuaternari corespunzători (după LEVINE și colab. [72])

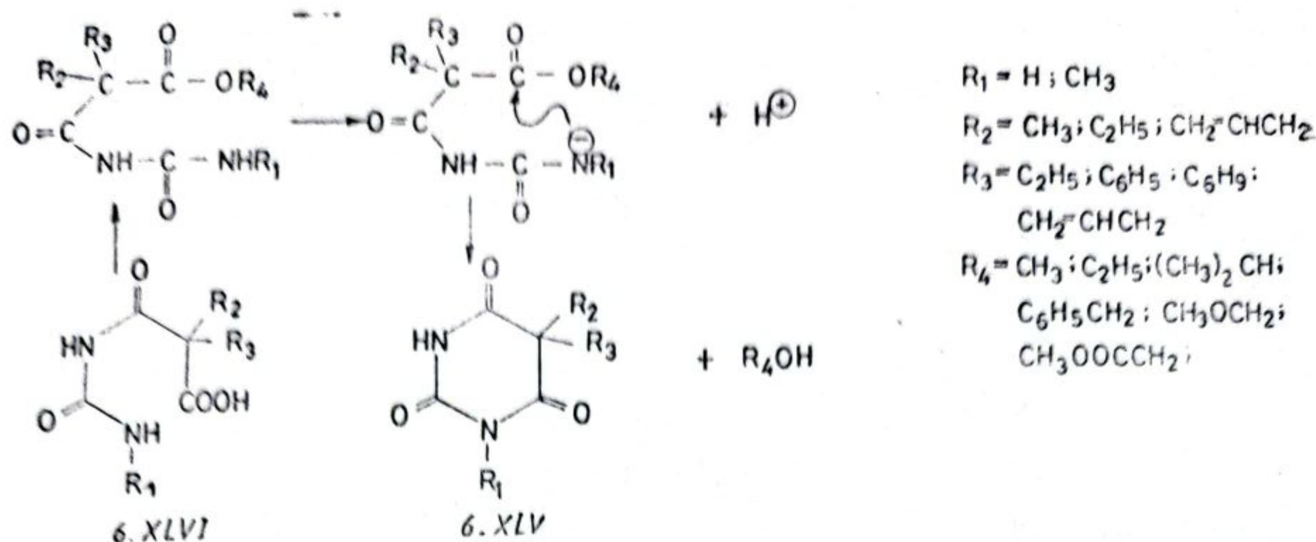
Prodrug (N-haloalchilamină) Derivat cuaternar N-heterociclic bioactiv	% absorbției după 3 ore
$Br-(CH_2)_5-N(CH_3)-(CH_2)_5-N(CH_3)-(CH_2)_5-Br$ 6.XLIII a	56
$N-(CH_2)_5-N$ (cicluri piperidinice; CH_3, CH_3) 6.XLIII b	14
$Cl-(CH_2)_4-N(CH_3)-(CH_2)_5-N(CH_3)-(CH_2)_4-Cl$ 6.XLIV a	21
$N-(CH_2)_5-N$ (cicluri pirolidinice; CH_3, CH_3) 6.XLIV b	16,8

Recent, BUNDGAARD (1979—1980) abordează problema *prodrug*-urilor de acest tip, urmărind posibilitățile de optimizare a absorbției în seria barbituricilor (6.XLV) [20, 21], trimetadionei (6.XLVII) [26] și gama-lactonelor (6.XLIX) [27].

În cazul barbituricilor [20, 21], autorii preconizează ca precursori, acizii malonurici (6.XLVI) activați sub formă de esteri, capabili să sufere o ciclizare cantitativă la derivații barbiturici respectivi, în condiții fiziologice de pH și temperatură (schema 6.5).

Cercetările au fost efectuate *in vitro*, determinîndu-se cinetica ciclizării și lipofilicitatea precursorilor comparativ cu a barbituricilor.

S-a constatat că, esterii suferă o ciclizare rapidă, cantitativă, în soluții neutre și alcaline, printr-un atac intramolecular nucleofil al anionului ureidic asupra grupării carbonil a funcției ester.



Schema 6.5: Mecanismul reacţiei de ciclizare a esterilor acizilor malonurici la derivaţii barbiturici corespunzători în condiţii fiziologice de pH şi temperatură (după BUNDGAARD şi colab. [21]).

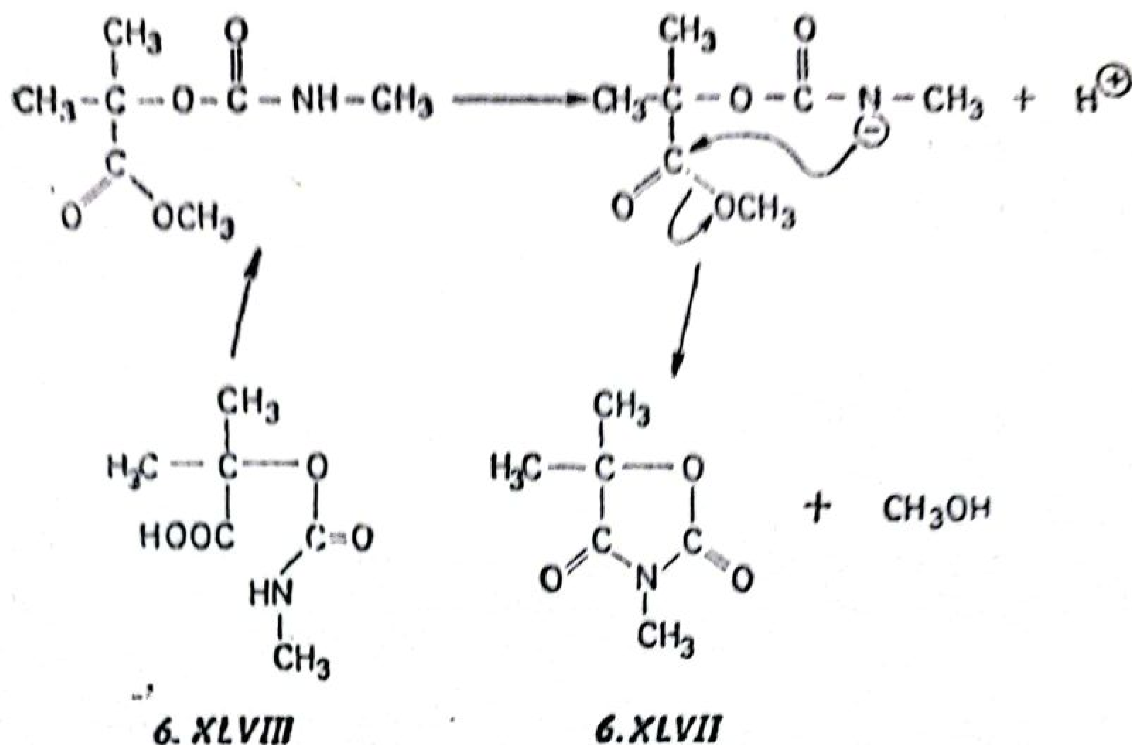
La pH 7,4 şi 37°, T/2 al conversiei este de 8—63 minute pentru diferiţii malonuraţi. Ea depinde de natura substituenţilor de la C_2 al acidului malonuric, respectiv C_5 din structura barbituricilor şi de natura restului alcoolic al funcţiei ester utilizat pentru activare. Viteza ciclizării este mai mare pentru R_2; R_3 = H; alil şi mai scăzută pentru R_2; R_3 = H; fenil, ceea ce s-a atribuit diferenţelor în efectul steric. Cel mai greu se ciclizează *prodrug*-urile în care $R_1 = CH_3$. Printr-o selectare adecvată a entităţii alcoolice a esterului malonuric se pot obţine *prodrug*-uri cu proprietăţi variate de lipofilicitate şi viteză de ciclizare. În felul acesta, eliberarea barbituricului în organism poate fi controlată. Se pune însă problema toxicităţii precursorilor netransformaţi.

Prin investigaţiile efectuate asupra oxazolidindionelor, îndeosebi a trimetadionei (6.XLVII), s-a propus ca *prodrug* acidul 2-metil-2/(metilamino)carboniloxi/-propanoic (6.XLVIII), care esterificat are capacitatea de a se cicliza rapid şi cantitativ, în condiţii fiziologice de pH şi temperatură, la trimetadionă (schema 6.6) [26].

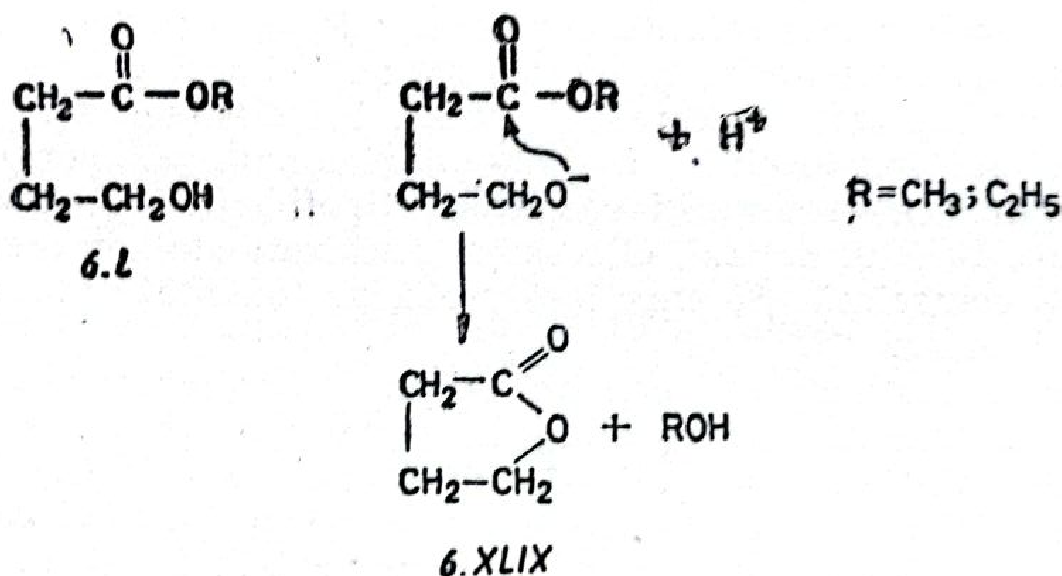
Ciclizarea are loc prin atacul nucleofil intramolecular al anionului carbamat asupra grupării ester.

Esterul metilic prezintă o lipofilicitate superioară trimetadionei, ceea ce îi conferă o viteză de transport mai mare prin membranele biologice.

Pentru substanţele medicamentoase cu structură lactonică (6.XLIX) în vederea optimizării absorbţiei s-au preconizat ca *prodrug*-uri esterii acidului 4-hidroxibutiric (6.L) [27] (schema 6.7).



Schema 6.6: Mecanismul ciclizării esterului metilic al acidului 2-metil-2[(metilamino)-carboniloxi]-propanoic la trimetadionă în condiţii fiziologice de pH şi temperatură (după BUNGAARD şi colab. [26]).

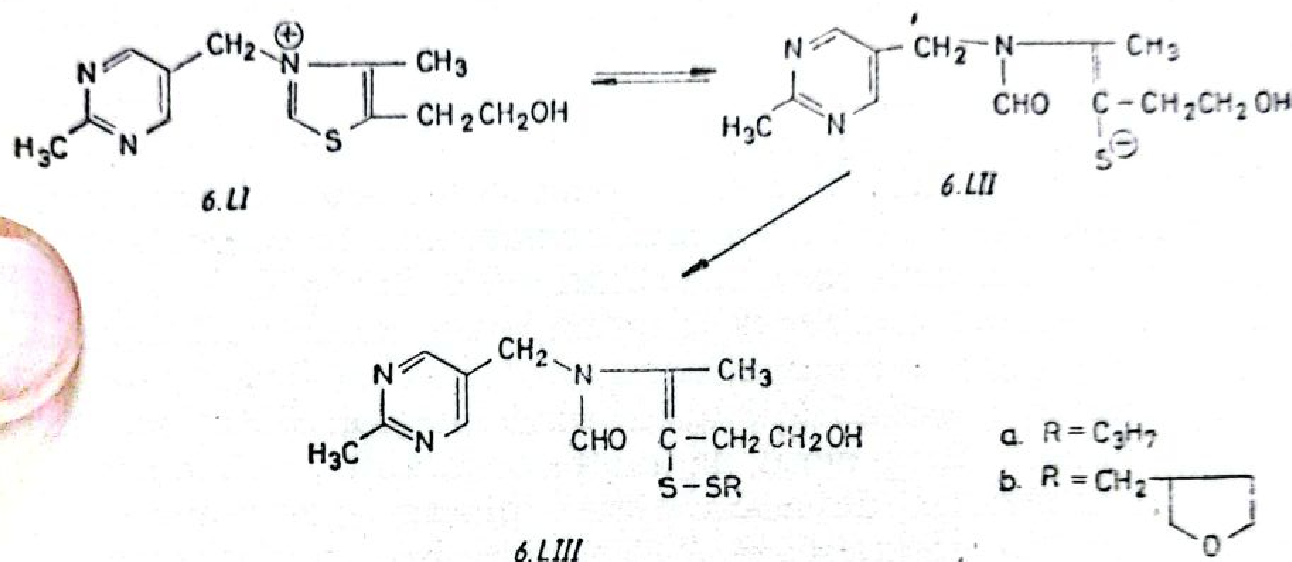


Schema 6.7: Mecanismul ciclizării esterilor acidului 4-hidroxi-butiric la gama-lactone în condiţii fiziologice de pH şi temperatură (după BUNDGAARD şi colab. [27]).

Ei se ciclizează în condiţii fiziologice prin atacul intramolecular nucleofil al ionului alcoxidic asupra funcţiei ester. Esterul fiind mai lipofil decît lactona permite optimizarea traversării biomembranelor.

Optimizarea biodisponibilităţii sistemice a vitaminei B_1 (absorbită prin mecanisme de transport activ) sub forma unui

prodrug lipofil cu absorbţie pasivă s-a rezolvat pe baza aceluiaşi principiu. Cercetările au fost abordate avînd în vedere deficitele în utilizarea vitaminei B_1, cauzate de saturarea şi chiar inhibarea procesului de transport activ. MATSUKAWA şi colab. [cit. 103], bazîndu-se pe proprietatea tiaminei (6.LI) de-a se scinda în mediu alcalin la nivelul ciclului tiazolic, cu formarea unui ion de tiolat (6.LII), studiază posibilitatea de utilizare a acestui compus după oxidare la disulfură (6.LIII) ca *prodrug* al vitaminei B_1 (schema 6.8).



Schema 6.8: Sinteza *prodrug*-urilor tiaminei de tip disulfură (după MATSUKAWA [cit. 103]).

Cercetările lui KAWASAKI şi colab. [cit. 103] şi NOGAMI şi colab. [cit. 103], efectuate pe propil (6.LIIIa) şi furfurilmetil-disulfura respectivă (6.LIIIb), au relevat o absorbţie bună, în special pentru derivatul propil, şi totodată posibilitatea de conversie cantitativă în organism la tiamină. Conversia are loc printr-un mecanism în care se implică glutationul şi glutation-reductaza.

Aceste *prodrug*-uri au fost utilizate ca aditive alimentare pentru prevenirea deficitelor nutriţionale de tiamină în cazul malabsorbţiei şi a consumului de orez glasat, lipsit de tiamină.

6.2. STABILITATEA FAŢĂ DE SUCUL GASTRIC ŞI EFECTELE PRIMULUI PASAJ

Biodisponibilitatea sistemică a substanţelor medicamentoase administrate pe cale orală poate suferi limitări semnificative datorită instabilităţii faţă de sucul gastric şi bioinactivării în cadrul primului pasaj.

6.2.1. STABILITATEA FAȚĂ DE SUCUL GASTRIC

Instabilitatea substanțelor medicamentoase față de sucul gastric anulează posibilitatea de a fi administrate comod pe cale orală.

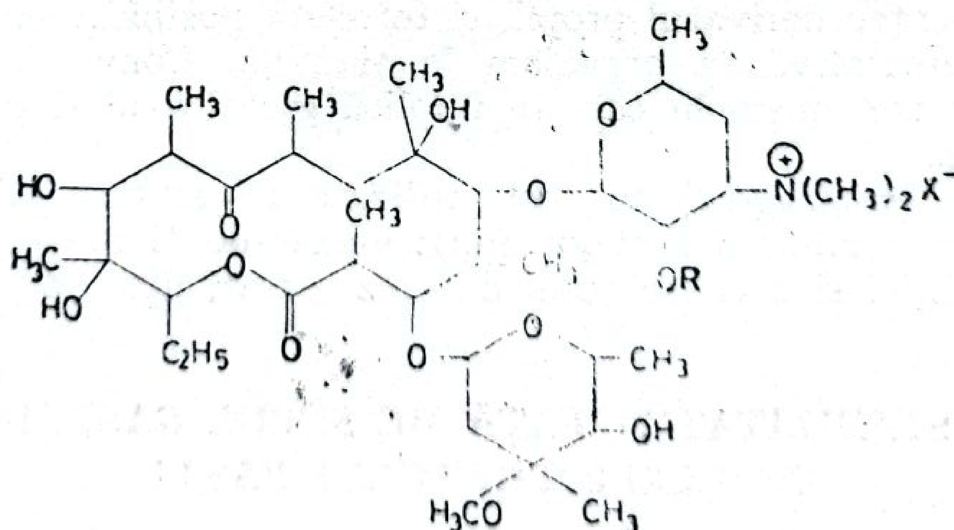
Acest inconvenient poate fi înlăturat aplicînd variate procedee farmacotehnice, de condiționare a substanței medicamentoase instabile în forme farmaceutice gastrorezistente, enterosolvente. În unele cazuri, optimizarea stabilității față de sucul gastric a fost rezolvată cu succes prin modulare moleculară.

Prospectarea noilor structuri necesită, în prealabil, determinarea gradului de instabilitate a moleculei și depistarea căilor de degradare, a legăturilor labile în mediu acid și a grupărilor implicate în aceste legături.

Gradul de instabilitate se cunoaște prin determinarea variației concentrației substanței medicamentoase în prezența sucului gastric artificial (acid clorhidric 0,1 N; pH = 2) la 37°, timp de 1—2 ore; căile de degradare se deduc pe baza depistării compușilor rezultați.

Optimizarea stabilității prin scăderea solubilității în apă a fost aplicată, în general, la multe substanțe medicamentoase labile cu restricția de a nu afecta procesele de transport.

Astfel eritromicina bază (6.XXIVa), instabilă la sucul gastric, cu o biodisponibilitate inconstantă, a fost transformată în esteri la nivelul oxidrilului adiacent grupării aminice terțiare: etoxicarbonil-, etoxisuccinil-, propionileritromicine (6.XXIVe, f, c); în săruri cu acizi grași: stearat de eritromicină (6.LIVa) și esteri — săruri: laurilsulfat de propionileritromicină (6.LIVb),



a. $X^- = CH_3-(CH_2)_{16}COO^-$;   R = H

b. $X^- = CH_3-(CH_2)_{10}-CH_2-OSO_2O^-$; $R = COC_2H_5$

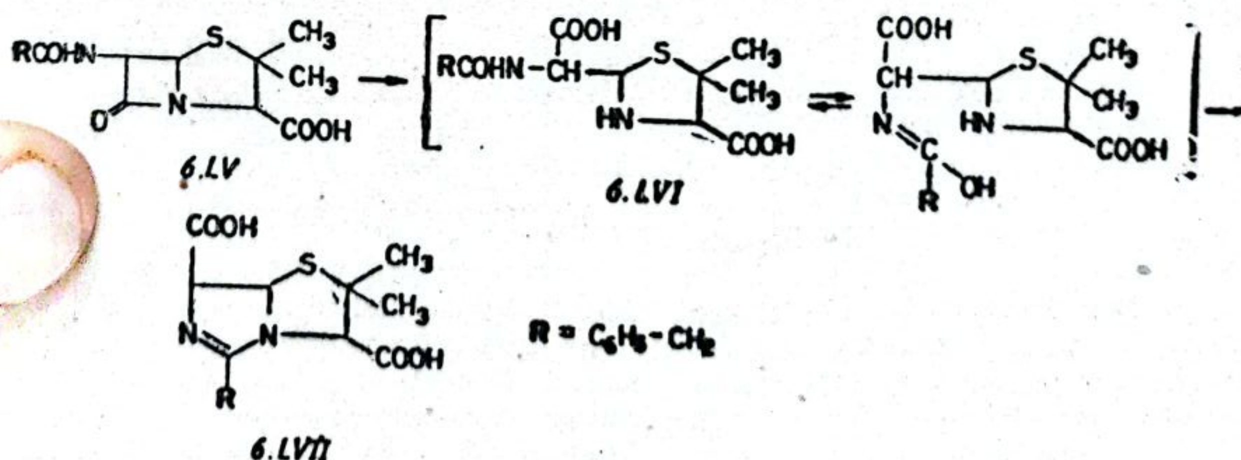
6.LIV

cu solubilitate redusă în apă, care, după depășirea barierei gastrice, eliberează eritromicina bază (6.LIV a, b). Inițial laurilsulfatul de propionileritromicină s-a considerat superior celorlalți derivați avînd în vedere viteza sa de absorbție. Ulterior, s-a dovedit că după absorbție, laurilsulfatul de propionileritromicină se leagă puternic de proteine, este slab bioreversibil și mai hepatotoxic decît eritromicina bază [cit. 77]. Pentru acest motiv în terapeutică s-au păstrat esterii (6.XXIV c, e, f) care au prezentat o stabilitate suficientă la sucul gastric și absorbție mărită, comparativ cu eritromicina, prin creșterea caracterului lipofil (cap. 6.1.2.3.1.1).

Cercetări recente [77] asupra stearatului de eritromicină au confirmat optimizarea stabilității eritromicinei față de sucul gastric prin scăderea solubilității. Stearatul de eritromicină disociază la nivel intestinal punînd în libertate eritromicina bază, care, la pH-ul intestinal, este mai stabilă și mai absorbabilă. Stearatul de eritromicină și eritromicina bază, condiționată sub formă de tablete enterosolvente, prezintă o biodisponibilitate foarte apropiată, favorizată de administrarea pe stomacul gol.

Optimizarea stabilității prin scăderea reactivității legăturilor susceptibile față de sucul gastric a fost rezolvată, cu succes, în cadrul antibioticelor beta-lactamice (peniciline și cefalosporine).

Benzilpenicilina (6.LV) prima penicilină cu efecte spectaculare în terapia antibacteriană prezintă marele dezavantaj de a fi instabilă la sucul gastric. Pentru acest motiv ea se administrează numai pe cale parenterală. Degradarea benzilpenicilinei în mediu gastric conduce la acidul penilic (6.LVII) lipsit de activitate antibacteriană (schema 6.9). Acidul penilic rezultă prin scindarea ciclului beta-lactamic, a legăturii —CO—N—, la acidul peniciloic (6.LVI) care suferă o recondensare într-un sistem tiazolidin-imidazolinic.



Schema 6.9: Degradarea benzilpenicilinei în mediu gastric [cit. 31].

Scindarea este inițiată de deplasările electronice care au loc prin protonarea azotului din sistemul heterociclic la care participă direct catena laterală (fig. 6.14).

Importanța catenei laterale a fost sesizată la scurt timp după descoperirea fenoximetilpenicilinei (6.XIa), care s-a dovedit mult mai stabilă față de sucul gastric decît benzilpenicilina (6.LV).

ABRAHAM [cit. 11], comparînd cele două resturi, benzil și fenoximetil, din catena laterală a penicilinei G și V, a atribuit efectul stabilizant al restului fenoximetil caracterului său de a fi mai atrăgător de electroni decît restul benzil.

Substituenții atrăgători de electroni din catena laterală exercită efecte inductive care scad densitatea de electroni de la atomul de oxigen al funcției amidice exociclice și astfel se împiedică atacul nucleofil al acestuia asupra atomului de carbon al grupării carbonil din ciclul beta-lactamic, puternic încărcat pozitiv [cit. 110].

Cercetări ulterioare efectuate de DOYLE și colab. [42] asupra unor peniciline de semisinteză au permis stabilirea unor corelări între stabilitatea în mediu acid și efectul inductiv atrăgător de electroni, exercitat de substituenții grupării amidice din catena laterală, exprimat prin valorile pK_a ale acizilor implicați în acilarea acidului 6-aminopenicilanic (fig. 6.15).

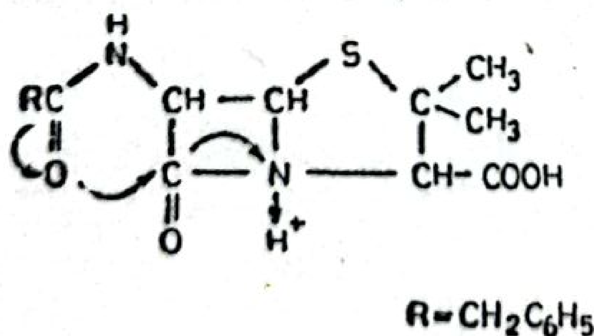


Fig. 6.14: Deplasările electronice care au loc prin protonarea azotului din sistemul penam care favorizează scindarea benzilpenicilinei în mediu acid [cit. 11].

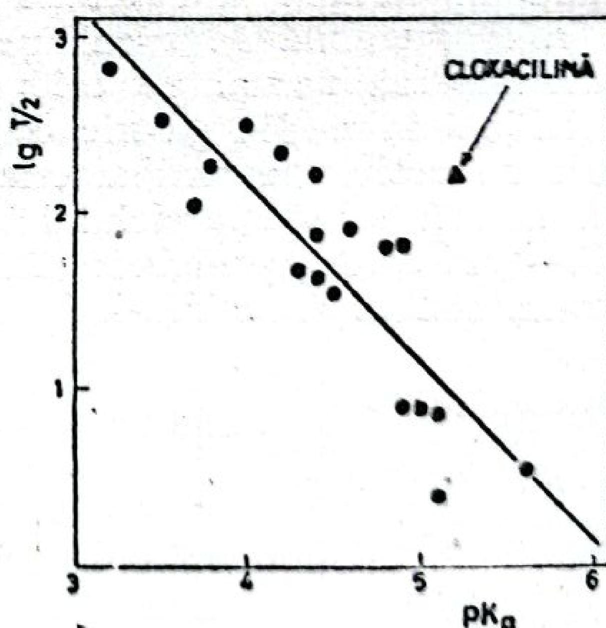


Fig. 6.15: Dependența timpului de înjumătățire T/2 a unor peniciline de semisinteză de valoarea pK_a a acidului corespunzător catenei laterale, determinată în soluție 50% $EtOH/H_2O$, la 35° și pH 1,3 (după DOYLE și colab. [cit. 11]).

După cum reiese din figură s-au obținut corelări satisfăcătoare cu excepția cloxacilinei (6.XIIb) (t 1/2 = 160 minute) a cărei stabilitate este mult mai mare decît cea calculată. Acest fapt se explică prin bazicitatea foarte scăzută a ciclului izoxazolic, dar totuşi manifestă, care, în condițiile testului de stabilitate față de sucul gastric, suferă o protonare semnificativă la nivelul azotului heterociclic cu efecte de stabilizare mai mare a moleculei de cloxacilină. Determinarea pK_a-ului acidului 3—(2—clorfenil)-5-metilizoxazolil-4-carbonic prin tratare cu alcalii nu se pretează pentru corelare întrucît rezultatele reflectă doar situația caracteristică pentru speciile neprotonate. Orice penicilină care conține în catena laterală un grup slab bazic apropiat sau conjugat cu legătura amidică a catenei laterale se va comporta identic în cadrul testului de stabilitate față de acid, iar corelările bazate pe valoarea pK_a, obținută prin titrare cu alcalii, vor fi nesatisfăcătoare.

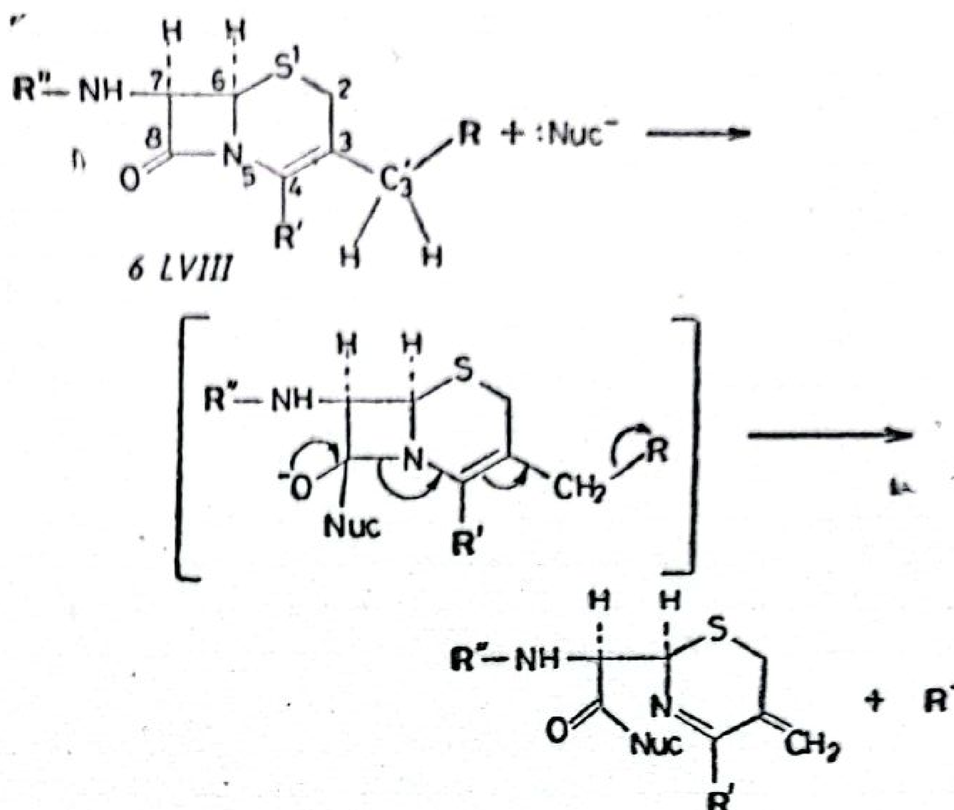
Confirmarea importanței grupurilor atrăgătoare de electroni a fost adusă de PANARIN și colab. [88, 89] care au stabilit o corelare perfect liniară între viteza de descompunere a penicilinelor fenil- și fenoximetil substituite pe nucleu, la pH-ul sucului gastric și valorile σ Hammett ale substituenților.

Stabilitatea maximă a penicilinelor obținute prin modularea catenei laterale nu conduce întotdeauna la o biodisponibilitate maximă, căci absorbția este puternic condiționată de coeficientul de partiție. Astfel, deși, carbenicilina (6.XXXIIa) reprezintă o penicilină cu stabilitate adecvată ea nu poate fi administrată pe cale orală deoarece nu se absoarbe datorită grupării carboxilice libere din catena laterală. Această dificultate s-a rezolvat prin esterificarea grupării carboxil realizîndu-se esterul indanilic (6.XXXIIe).

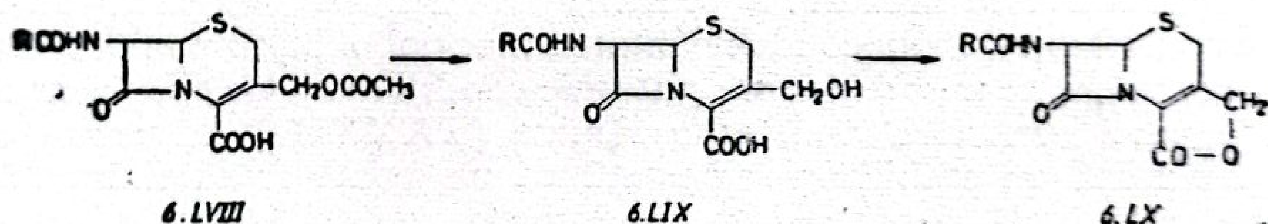
Cefalosporinele, comparativ cu penicilinele, manifestă o stabilitate mai mare față de sucul gastric la nivelul ciclului beta-lactamic [cit. 99].

Scindarea ciclului beta-lactamic al cefalosporinelor (6.LXIII) decurge doar în mediu alcalin sau sub influența beta-lactamazei, a transpeptidazei avînd loc concomitent eliberarea grupului labil, substituit în poziția 3 [17] (schema 6.10).

Degradarea în mediu acid a cefalosporinelor este influențată de natura substituentului din poziția 3. Cefalosporinele care conțin un grup 3-acetoximetil, în prezența acidului clorhidric 0,1 N, la 25°, păstrează intact ciclul beta-lactamic dar se scindează la nivelul grupării labile 3-acetoximetil, trecînd într-o lactonă (6.LX) [cit. 31, 67] (schema 6.11).



Schema 6.10: Degradarea cefalosporinelor în mediu alcalin (după BOYD și LUNN [17]).



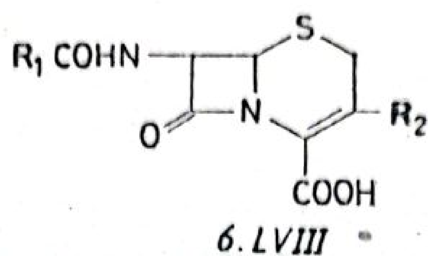
Schema 6.11: Degradarea cefalosporinelor în mediu acid (după KONECNY și colab. [67]).

Intermediarul 3-dezacetilcefalosporina (6.LIX), ca și lactona rezultată prin ciclizarea acestuia, mai păstrează din activitatea antibacteriană a cefalosporinei părinte fiind aproximativ la fel de eficiente în cazul bacteriilor gram-pozitive și cu o eficiență mai scăzută față de bacteriile gram-negative, dependență și de specie [93]. Absorbția lor este însă mai redusă decît a cefalosporinei părinte, lactonizarea accentuînd această deficiență.

Datorită absorbției foarte scăzute a cefalosporinelor s-au recomandat pentru uzul oral numai cefalosporinele care au un rest acilant de alfa-fenilglicină, alfa-arilglicină, alfa-ciclohexenil-, alfa-ciclohexadienilglicină [cit. 29] (tabelul 6.11). Prezența grupării aminice libere din poziția alfa conferă cefalosporinei caracterul unui aminoacid absorbabil prin mecanismele de transfer activ al aminoacizilor.

Tabelul 6.11

Cefalosporine de uz oral



6.LVIII

DENUMIREA	R_1	R_2
Cefaloglicină	$C_6H_5-CH(NH_2)-$	CH_2OCOCH_3
Cefalexină	$C_6H_5-CH(NH_2)-$	CH_3
Cefaclor	$C_6H_5-CH(NH_2)-$	Cl
Cefadroxil	$HO-C_6H_4-CH(NH_2)-$	CH_3
Cefatrizin	$HO-C_6H_4-CH(NH_2)-$	$-CH_2-S-$(triazolil: N—N, N)
Cefradin	$C_6H_7-CH(NH_2)-$	CH_3
SCE 100	$C_6H_9-CH(NH_2)$	CH_3

Optimizarea stabilității acestor cefalosporine față de sucul gastric a fost prospectată prin îndepărtarea grupării 3-acetoximetil și înlocuirea sa cu grupări mai mici, grupări nepolare evitîndu-se astfel lactonizarea.

Cel mai favorabil substituent în poziția 3 s-a dovedit restul metil deși acesta uneori prezintă efecte de scădere a activității antibacteriene [cit. 29].

Cefalosporinele care conțin în poziția 3 alți substituenți decît restul metil, înregistrează *in vitro* o activitate mai ridicată dar absorbția acestora depinde de natura substituentului.

Avînd în vedere optimizarea stabilității față de sucul gastric și în același timp a vitezei de absorbție, *design*-ul antibioticelor beta-lactamice a ajuns la rezultate deosebite oferind terapiei peniciline și cefalosporine de semisinteză active pe cale orală 6.XIb—e; 6.XIIa—d; 6.XVIIIa,b; 6.XXXa-d; 6.XXXIIa—f; 6.XXXIII, 6.XXXIV și 6.LXIII (tab. 11).

6.2.2. EFECTELE PRIMULUI PASAJ

Substanțele medicamentoase pe parcursul efectuat înainte de pătrunderea în circulația generală pot fi bioinactivate de bacteriile și enzimele din tractul intestinal și, mai ales, de enzimele din mucoasa intestinală și ficat (cap. 3:1.4.)

Sînt metabolizate cu ușurință substanțele medicamentoase care conțin în molecula lor entități vulnerabile ca: ester, amidă substituită, glicozidă, grup azo, resturi alchil oxidabile, hidroxialchil și altele. În cazul în care entitățile vulnerabile sînt importante pentru transportul substanței și/sau pentru efectul biologic, atacul acestora va conduce în mod sigur la scăderea biodisponibilității și a efectului biologic. Uneori, efectele primului pasaj pot anula acțiunea medicamentului.

Detectarea efectului primului pasaj asupra biodisponibilității substanțelor medicamentoase este o probă preliminară obligatorie pentru prospectarea noilor structuri optimizate. Ea se efectuează prin determinarea variației concentrației substanței medicamentoase prezentă în sîngele mezenteric recoltat prin canulă de la animale.

Reducerea efectului primului pasaj s-a realizat cu succes prin sinteza analogilor și *prodrug*-urilor. Prospectarea analogilor s-a bazat pe introducerea de entități stabilizatoare, eliminarea grupelor vulnerabile și înlocuirea lor cu alte grupări mai stabile dar bioechivalente.

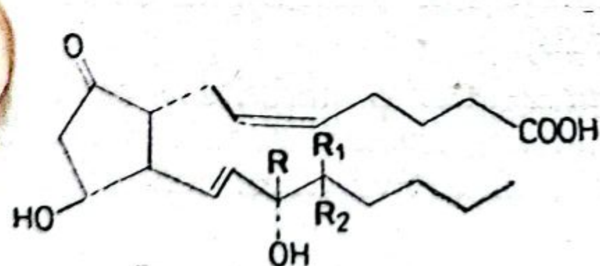
Prodrug-urile s-au sintetizat prin introducerea de proentități protectoare, temporare, cu condiția ca, după depășirea barierei, să se scindeze rapid sau treptat. Stabilizarea față de efectele primului pasaj de multe ori poate influența în mod negativ scindarea.

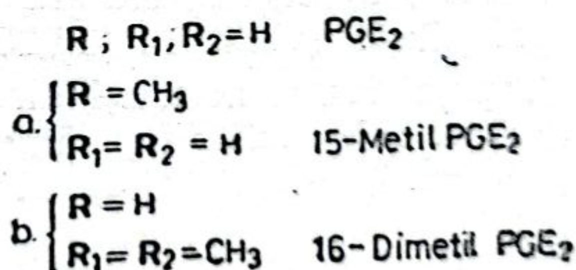
În ambele cazuri de modulare moleculară este deosebit de importantă cunoașterea grupării vulnerabile din moleculă.

Depășirea barierei efectului primului pasaj prin abordarea analogilor este exemplificată de cercetările asupra prostaglandinei *PGE*$_2$ (6.LXI) [94, 28]. Gruparea oxidril secundar de la C_{15}, ușor oxidabilă, s-a stabilizat prin efecte sterice de împachetare introducîndu-se, în vecinătatea grupării oxidril, resturi metil. 15-Metil-*PGE*$_2$ (6.XLIa [94] și 16-dimetil-*PGE*$_2$ (6.XLIb) [28] s-au dovedit analogi cu biodisponibilitate optimă.

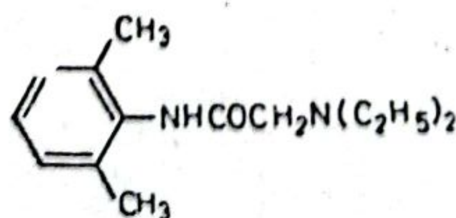
Acest procedeu de împachetare este utilizat pentru protejarea ,în general, a compușilor care conțin grupări vulnerabile oxidril, amino, ester (cap. 8.1.2.1.)

O altă cale de stabilizare a compușilor față de efectele primului pasaj constă în înlăturarea grupărilor vulnerabile. Lidocaina (6.LXII), intens metabolizată la administrare orală, datorită grupării vulnerabile N-dietil, care suferă cu ușurință N-dealchilare, poate fi stabilizată prin înlăturarea grupării N-dietil și înlocuirea sa cu o grupare aminică primară. Asocierea ambelor procedee de înlăturare a grupării N-dietil și de protejare a grupării aminice libere prin împachetare a condus la obținerea analogului tocainida (6.LXIII), cu biodisponibilitate superioară lidocainei [69].

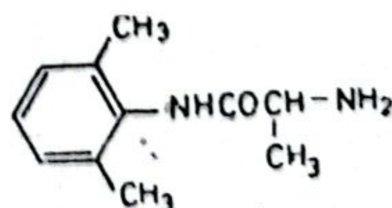




6.LXI

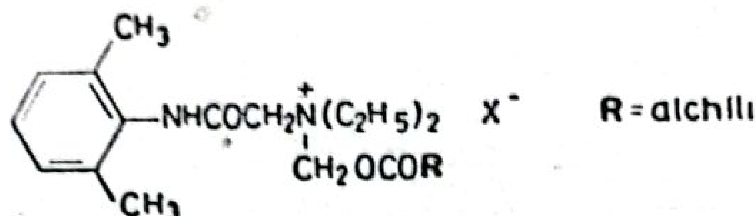


6.LXII



6.LXIII

BODOR [15], recent, a propus o altă rezolvare pentru optimizarea lidocainei prin transformarea sa într-un *prodrug* de tip sare cuaternară labilă (6.LXIV) care, după absorbție, se scindează punînd în libertate lidocaina.



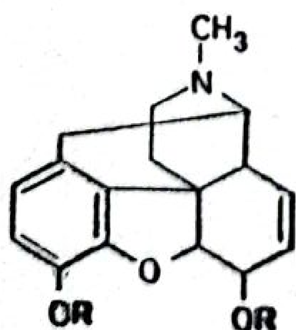
6.LXIV

Stabilizarea funcțiilor oxidril și amino față de efectele primului pasaj se realizează de obicei prin acilare sub forma de *prodrug*-uri de tip ester, respectiv amidă.

O substanță cu grupări vulnerabile oxidril intens metabolizată în cadrul primului pasaj este morfina (6.LXVa), motiv pentru care ea se administrează de preferință parenteral. Morfina suferă în cadrul primului pasaj procese de glucuronoconjugare la nivelul grupărilor oxidril, iar metaboliții deși activi sînt însă greu absorbabili. Blocarea funcțiilor oxidril prin acetilare a condus la un analgezic superior, heroina (6.LXVb), un *prodrug* de tip ester. Acesta pe cale orală este stabil față de efectele primului pasaj, se absoarbe cu ușurință, traversează bariera hematoencefalică și se scindează în creier la morfină.

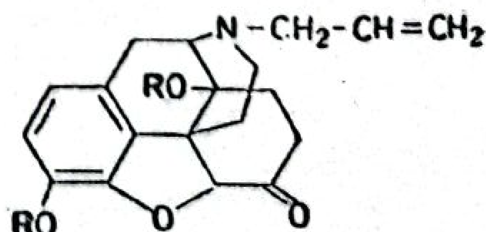
LINDER și FISHMAN [73], avînd în vedere inactivitatea naloxonei (antagonist al morfinei) (6.LXVIa), administrată pe cale orală, abordează sinteza derivaților acetilați ai naloxonei în pozițiile 3 și/sau 14 (6.LXVIb).

Toți derivații acetilați au prezentat o activitate antimorfinică pe cale orală. La administrare intravenoasă s-a stabilit că, derivații monoacetilați sînt mai activi decît naloxona iar



6.LXV

a R=H
b R=COCH3



6.LXVI

cei diacetilaţi mai puţin activi. Aceşti derivaţi traversează cu mai multă uşurinţă bariera hematoencefalică decît naloxona. După traversare se scindează punînd în libertate naloxona. Scindarea diacetilderivatului decurge mai greu. Deosebirile în efectul antimorfinic constă în biodisponibilitatea diferită la nivelul sistemului nervos. Pentru prelungirea activităţii naloxonei s-au abordat, de asemenea, sărurile greu solubile (cap. 8.3).

Biodisponibilitatea *prodrug*-urilor prospectate pentru reducerea efectului primului pasaj este o condiţie deosebit de importantă dar foarte greu de realizat la parametri optimi. Creşterea stabilităţii faţă de efectele primului pasaj conduce de cele mai multe ori la reducerea bioreversibilităţii, a eliberării compusului părinte, iar o bioreversibilitate bună poate coincide cu o metabolizare intensă înainte de a ajunge în circulaţia generală.

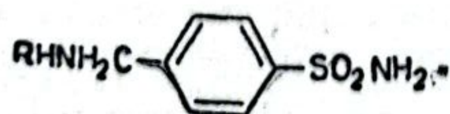
Un exemplu de anulare a bioreversibilităţii prin creşterea prea mare a stabilităţii faţă de efectele primului pasaj este oferit de cercetările efectuate de SIUDA şi colab. [102] asupra biodisponibilităţii mafenidului (6.LXVIIa), sulfamidă deosebit de activă dar intens metabolizată care nu poate fi administrată oral.

Derivatizarea grupării aminice vulnerabile prin sinteza N_4-acil şi N_4-aciloxicarbonil derivaţilor (6.LXVIIb) a condus la rezolvarea stabilităţii faţă de efectele primului pasaj şi la optimizarea absorbţiei. Totuşi aceşti derivaţi n-au putut fi administraţi oral întrucît după absorbţie reversibilitatea lor la compusul părinte activ (mafenid) s-a dovedit slabă şi neadecvată pentru tratament, concentraţia mafenidului în sînge fiind sub concentraţia minimă inhibitorie (CMI) necesară efectului antibacterian.

Reducerea efectelor primului pasaj se poate realiza şi pe alte căi: prin deplasarea absorbţiei de pe calea normală venoasă pe calea limfatică sau prin administrarea de doze mari, dacă aceasta este posibil.

Deplasarea absorbţiei se obţine prin creşterea puternică a lipofilicităţii. O lipofilicitate corespunzătoare prezintă, de exemplu, 17-beta-undecanoatul de testosteronă (cap. 8.2.1).

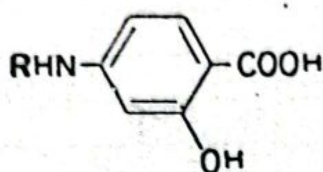
Depăşirea efectului primului pasaj prin administrare de doze mari se bazează pe fenomenul de saturaţie al enzimelor.



a) R=H
b) R=acil; aciloxicarbonil

6, LXVII

Acest procedeu s-a aplicat în cazul PAS-ului (6.LXVIIIa), prin administrarea de 12—16 g o dată, pe cale orală. Optimizarea stabilității PAS-ului față de metabolismul intens al primului pasaj s-a rezolvat prin cercetările de acilare a funcției aminice care au fost efectuate de fapt pentru optimizarea gustului amar [cit. 103[. Dintre compușii acilați, N-benzoil-PAS-ul (6.LXVIIIb) s-a dovedit superior. Oral, administrat ca atare sau sub formă de sare de calciu, în doze mult mai mici, prezintă un efect prelungit.



a) R = H

b) R = COC_6H_5

6 LXVIII

În general, prin rezolvarea stabilității substanțelor față de efectele primului pasaj se obține totodată optimizarea absorbției și a distribuției. În cazul *produg*-urilor, stabilitatea față de efectele primului pasaj poate conduce la retardarea bioreversibilității, la o activitate prelungită, dar și la eliminarea *prodrug*-ului inactiv. Relațiile de intercondiționare a proceselor de biotransformare cu cele de transport, uneori complică rezolvarea problemelor propuse. Rezultate optime se pot obține numai printr-un studiu detaliat, pe etape, susținut de un control riguros farmacocinetic.

BIBLIOGRAFIE

1. ABRAHAM, E.P. și NEWTON, G. G. F: *The structure of cephalosporin C*, Biochem. J., *79* (1961) 377—393.
2. AGUIAR, A. I., KRC, Jr. J., KINKEL, A. W. și SAMYN, J. C.: *Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate*, J. Pharm. Sci., *56* (1967) 847—853.
3. AGUIAR, A. I. și ZEMLER, J. E.: *Dissolution behavior of polymorphs of chloramphenicol palmitate and mefenamic acid*, J. Pharm. Sci., *57* (1968) 983—987.
4. ALMIRANTE, L., DE CARNERI, I. și COPPI, G.: *Relation beteen therapeutic activity and crystalline or amorphous state of chloramphenicol stearate*, Fram. Ed. Pr., *15* (1960) 471—482.
5. ANDERSGAARD, H., FINHOLT, P., GYERMUNDSEN, R. și HOYLAND, T.,: *Rate studies on dissolution and enzymatic hydrolysis of chloramphenicol palmitate*, Acta Pharm. Suec., *11* (1974) 239—248.

6. ARIËNS, E. J.: *Modulation of pharmacokinetics by modification of the various factors involved*, Farm. Ed. Sci., *24* (1969) 3–102.
7. ATKINSON, R. M., BEDFORD, C., CHILD, K. J. şi TOMICH E. G.: *Effect of particle size on blood griseofulvin — levels in man*, Nature, *193* (1962) 588–589.
8. BECKETT, A. H., GRECH, O. şi MIHAILOVA, D.: *The influence of nitrogen, chain and ring substitution on some physico-organic properties and on buccal absorption of amphetamines*, J. Pharm. Pharmacol., *27* (1975) 67P
9. BECKETT, A. H., TAYLOR, D. C. şi GORROD, I. W.: *Trialkylsilyl moieties as potential pharmacokinetic modifying groups for aminoalcohols*, J. Pharm. Pharmac., *27* (1975) 588–593.
10. BINDERUP, E., DAEHNE, W., HANSEN, K., LUND, F. şi GODTFREDSEN, W. O.: *Application of the pro-drug approach β-lactam antibiotics*, Acta Pharm. Suec., Suppl. *13* (1976) 9.
11. BIRD, A. E. şi NAYLER, J. H. C.: *Design of penicillins*, în *Drug Design* (Ed., E. J. Ariens), vol. II, Academic Press, New-York, London, (1971) 277–318.
12. BLOEDOW, D. C. şi HAYTON, W. L.: *Saturable first pass metabolism of sulfisoxazole-N_1-acetyl in rats*, J. Pharm. Sci., *65* (1976) 334–338.
13. BODIN, N. O., EKSTROM, B., FORSGREN, U., JALAR, L. P., MAGNI, L., RAMSAY, C. H., şi SJOBERG, B.: *Bacampicillin: A new orally well-absorbed derivative of ampicillin*, Antimicrob. Ag. and Chemotherap., *8* (1975) 518–525.
14. BODOR, N.: *Labile quaternary ammonium salts as transient derivatives*, U.S. Patent 3.998.815, 21 XII (1976).
15. BODOR, N.: *Novel approaches for the design of membrane transport properties of drugs*, în *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., B. Roche), A. Ph. A., Washington (1977) 98–135.
16. BODOR, N.: *Designing safer drugs based on the soft drug approach*, Trends in Pharmacol. Sciences, *2* (1982), 53–56.
17. BOYD, B.D. şi LUNN, W. H. W.: *Electronic structures of cephalosporins and penicillins. 9. Departure of a leaving group in cephalosporines*, J. Med. Chem., *22* (1979) 778–784.
18. BRAECKMAN, P., SEVEREN, R., DONY, J. şi ROECK, A. de.: *Preparation, hydrolysis and resorption of chloramphenicol palmitate suspensions*, Pharmazie, *21* (1966) 757–760.
19. BROGDEN, R. N., SPEIGHT, T. M. şi AVERY, G. S.: *Amoxycillin: A review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use*, Drugs *9* (1975) 88–104.
20. BUNDGAARD, H., BAGGER-HANSEN, A. şi LARSEN, C.: *Pro-drugs as drug delivery systems. I. Esters of malonuric acids as novel pro-drug candidates of barbituric acids*, Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed., *6* (1978) 231–240.
21. BUNDGAARD, H., BAGGER-HANSEN, A. şi LARSEN, C.: *Pro-drugs as drug delivery systems III. Esters of malonuric acids as novel pro-drugs types for barbituric acids*, International J. of Pharmaceutics, *3* (1979) 341–353.
22. BUNDGAARD, H. şi JOHANSEN, M.: *Pro-drugs as drug delivery systems IV. N-Mannich bases as potential novel pro-drugs for amides, ureides, imides and other NH-acidic compounds*, J. Pharm. Sci., *69* (1980) 44–46.
23. BUNGAARD, H. şi JOHANSEN, M.: *Pro-drugs as drug delivery systems. N-Mannich bases as novel pro-drug candidates for amides, imides, ureoderivatives imides and other NH-acidic compounds. Kinetics and mechanisms of decomposition and structure reactivity-relationships*, Arch. Pharm. Chem. Sci. Edn., *8* (1980) 29–52.

24. BUNDGAARD, H. și JOHANSEN, M.: *Pro-drugs as drug delivery systems XIV. Bioreversible derivatization of phenylbutazone by C_4-aminomethylation to effect enhanced solubility and dessolution rate*, Arch. Pharm. Chem. Sci. Edn., *8* (1980) 207–214.
25. BUNDGAARD, H. și JOHANSEN, M.: *Pro-drugs as drug delivery systems XV. Bioreversible derivatization of phenytion, acetazolamide, chlorzoxazone and various other NH-acidic compounds by N-aminomethylation to effect enhanced dissolution rates*, International J. of Pharmaceutics, *7* (1980) 129–136.
26. BUNDGAARD, H. și LARSEN, C.: *Pro-drugs as drug delivery systems. II. Open-ring ester as novel pro-drug candidates for trimethadione*, Arch. Pharm. Chemi, Sci. Edn., *7* (1979) 41–50.
27. BUNDGAARD, H. și LARSEN, C.: *Pro-drugs as drug delivery systems XVII. Esters of 4-hydroxybutyric acids as potential pro-drug types for γ lactones*, International J. of Pharmaceutics, *7* (1980) 169–176.
28. BUNDY, G. L., YANKEE, E. W., WEEKS, J. R. și MILLER, W.L.: *The synthesis and biological activity of a series of 15-methyl-prostaglandins*, Adv. Biosci., *9* (1973) 125–133.
29. O'CALLAGHAN, C. H.: *Description and classification of the newer cephalosporins and their relationships with the established compounds*, J. Antimicrob. Chemother., *5* (1979) 635–671.
30. CHAUVETTE, R.R. și FLYNN, E. H.: *Chemistry of cephalosporin antibiotics. V. Amides and esters of cephalotin*, J. Med. Chem., *9* (1966) 741–745.
31. CIONGA, E., AVRAM, L.: *Medicamente chimioterapice*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1978) 319–354.
32. CLAYTON, J. P., COLE, M., ELSON, S. W. și FERRES, H.: *BRL 8988 (Talampicillin) a well absorbed oral form of ampicillin*, Antimicrob. Ag. and Chemotherap., *5* (1974) 670–671.
33. CLAYTON, J. P., COLE, M., ELSON, S. W., FERRES, H., HARDY, K.D., MIZEN, L. W. și SUTHERLAND, R.: *The development of penicillin esters as pro-drug*, Acta Pharm., Suec., Suppl., *13* (1976) 10–11.
34. CLAYTON, J. P., COLE, M., ELSON, S. W., HARDY, K. D., MIZEN, L. W. și SUTHERLAND, R.: *Preparation, hydrolysis and oral absorption of alfa-carboxy esters of carbenicillin*, J. Med. Chem., *18*, (1975) 172–177.
35. CREVOISIER, C. și BURI, P.: *Facteurs physico-chimiques susceptible d'influencer l'absorption gastro-intestinale après dissolution des principes actifs*, Pharm. Acta. Helv., *51* (1976) 193–202.
36. CRUCEANU, I.: *Considerații biofarmaceutice privind resorbția gastrointestinală*, Practica farmaceutică, vol. I (1972) 43–51.
37. CRUCEANU, I., MOLDOVAN, A. și BARON, O.: *Contribuții la studiul activității „in vitro" a palmitatului de cloramfenicol*, Farmacia, *18* (1970) 321–330.
38. DAEHNE, W. V., FREDERIKSEN, E., GUNDERSEN, E., LUND, F., MORCH, P., PETERSEN, J. H., ROHOLT, K., TYBRING, L. și GODTFERSEN, W.O.: *Acyloxymethyl esters of ampicillin*, J. Med. Chem., *13* (1970) 607–612.
39. DAEHNE, W., GODTFREDSEN, W. O., ROHOLT, K. și TYBRING, L.: *Pivampicillin a new orally active ampicillin ester*, Antimicrob. Ag. Chemotherap., (1970) 431–437.
40. DANCIU, F.: *Derivați α-alchilfenilacetici cu eventuală acțiune hipocolesterolemiantă*, Teză de doctorat, IMF București (1969).
41. DEHAAN, R. M., METZLER, C. M., SCHELLENBERG, D., VANDEN BOSCH, W. D. și MASSON, L. E.: *Pharmacokinetic studies of clinda-*

mycin hydrochloride in humans, Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., *6* (1972) 105—119.
42. DOYLE, F.P., NALYER, J. H.C., SMITH, H. şi STOVE, E.R.: *Some novel acid stable penicillins*, Nature, *191* (1961) 1091—1092.
43. EHRNEBO, M., NILSSON, S. O. şi BORÉUS, L. O.: *Pharmacokinetics of ampicillin and its prodrugs bacampicillin and pivampicillin in man*, J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, *7* (1979) 429—451.
44. EKSTRŐM, B. şi SYŐBERG, B.: *Carbonate esters as pro-drugs of aminopenicillins*, Acta Pharm. Suec., Suppl., *13* (1976) 12.
45. FELL, J. T., CALVERT, R. T. şi RILEY-BENTHAM, P.: *Bioavailability of griseofulvins*, J. Pharm. Pharmacol., *30* (1978) 479—482.
46. FISCHER, L. J. şi RIEGELMAN, S.: *Absorption and activity of some derivatives of griseofulvin*, J. Pharm. Sci., *56* (1967) 469—476.
47. FLETCHER, H. P., MURRAY, H. M., şi WEDDON, T. E.: *Absorption of lincomycin and lincomycin esters from rat jejunum*, J. Pharm. Sci., *59* (1968) 2101—2105.
48. FOURTILLAN, J. B. şi LEFÈBVRE, M. A.: *Corrélation structure-activité dans la famille des tétracyclines*, La nouvelle presse medicale, *9* (1980) 64—70.
49. FUJITA, T., IWASA, J. şi HANSCH, C.: *A new substituent constant, π, derived from partition coefficients*, J. Am. Chem. Soc., *86* (1964) 5175—5183.
50. GRECU, I. şi MONCIU, D.: *Polimorfismul şi activitatea medicamentelor*, Ed. medicală, Bucureşti (1975).
51. HAMLIN, W. E.: *Reactivity of the hydroxyl groups in selected derivatives of lincomycin*, J. Pharm. Sci., *58* (1969) 1291—1294.
52. HANSCH, C. şi DUNN, W. J.: *Linear relationships between lipophilic character and biological activity of drugs*, J. Pharm. Sci., *61* (1972) 1—19.
53. HANSCH, C., LEO, A. şi NIKAITANI, D.: *On the additive constitutive character of partition coefficients*, J. Org. Chem., *37* (1972) 3090—3092.
54. HANSCH, C., QUINLAN, J. E. şi LAWRENCE, G. L.: *The linear free-energy relationship between partition coefficients and the aqueous solubility of organic liquids*, J. Org. Chem., *33* (1968) 347—350.
55. HARRIS, S. şi ROBINS, R.K.: *Ribavirin: Structure and antiviral activity relationships*, în *Ribavirin a broad spectrum antiviral agent* (Ed., R.A. Smith), Academic Press, New York, London, Toronto, Sydnei, San Francisco (1980) 1—23.
56. HILL, S. A., JONES, K. H., SEAGER, H. şi TSKIS, C. B.: *Dissolution and bioavailability of the anhydrate and trihydrate forms of ampicilline*, J. Pharm. Pharmacol., *27* (1975) 594—598.
57. HIROSE, N., KURIYAMA, S., KATO, Y. şi TOYOSHIMA, S.: *Antiinflamatory activity of some 2,3-dihydrobenzofuran-5-acetic acids*, J. Med. Chem., *19* (1976) 303—308.
58. HO, N. F. H., PARK, J. Y., MOROZOWICH, W. şi HIGUCHI, W. I.: *Physical model approach to the design of drugs with improved intestinal absorption* în *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. B. Roche), APhA Washington, (1977) 136—228.
59. HOLYSZ, R.P. şi STAVELY, H. E.: *Carboxy derivatives of benzylpenicilin*, J. Am. Chem. Soc., *72* (1950) 4760—4763.
60. HUSSAIN, A. şi RYTTING, J. H.: *Pro-drug approach to enhancement of rate of dissolution of allopurinol*, J. Pharm. Sci., *63* (1974) 798—799.
61. JANSEN, A. B.A. şi RUSSELL, T. J.: *Some novel penicillin derivatives*, J. Chem. Soc., (1967) 2127.
62. JOHANSEN, M. şi BUNDGAARD, H.: *Pro-drugs as drug delivery systems. XIII. Kinetics of decomposition of N-Mannich bases of salicylamide*

and assessment of their suitability as possible pro-drugs for amines, International J. Pharmaceutics, *7* (1980) 119—127.
63. JOHANSEN, M. şi BUNDGAARD, H.: *Pro-drugs as drug delivery systems. XII. Solubility, dissolution and partitionring behaviour of N-Mannich bases and N-hydroxymethyl derivatives*, Arch. Pharm. Chem. Sci. Edn., *8* (1980) 141—151.
64. JOHNSON, D.A.: *Carboxy derivatives of benzylpenicillin*, J. Am. Chem. Soc., *75* (1953) 3636—3637.
65. JOLLOW, D. G. şi BRODIE, B. B.: *Mechanism of drug absorption and of drug solution*, Pharmacology, *8* (1972) 21—32.
66. JONES, P. H., PERUN, T. J., ROWLEY, E. K. şi BAKER, E. J.: *Chemical modification of erythromycin antibiotics. 3. Synthesis of 4", 2' and 11 esters of erythromycin A and B*, J. Med. Chem., *15* (1972) 631—634
67. KONECNY, J., FELBERO, E. şi GRUNER, J.: *Kinetics of the hydrolysis of cephalosporin*, J. of Antibiotics, *26* (1973) 135—141.
68. KUPCHAU, S. M., CASY, A. F. şi SWINTOSKY, J. V.: *Drug Latentiation. Synthesis and preliminary evaluation of testosterone derivatives*, J. Pharm. Sci., *54* (1965) 514—524.
69. LAKLA, D., MEYER, M. B., DUCE, B. R. şi ELVIN, A. T.: *Kinetics of the oral antiarrythmic lidocaine congener, tocainide*, Clin. Pharmacol. Therap., *19* (1976) 757—766.
70. LEO, A., HANSCH, C. şi ELKINS, D.: *Partition coefficients and their uses*, Chem. Rev., *71* (1971) 525—616.
71. LEUCUŢA, S.: *Introducere în biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, (1975) cap. 7.
72. LEVINE, R. R., WEINSTOCK, J., ZIRKLE, C. S. şi McCLEAN, R.: *The intestinal absorption of some w-haloalkylamines and their quaternary analogs*, J. Pharmacol. Expt. l, Ther., *131* (1961) 334—340.
73. LINDER, C. şi FISHMAN, J.: *Narcotic antagonists. 1. Isomeric sulfate and acetate esters of naloxone (N-Allylnorxymorphone)*, J. Med. Chem., *16* (1973) 553—556.
74. LODE, H., STAHLMANN, R., DZWILLO, G. şi KOEPPE, P.: *Vergleichende Pharmakokinetik oraler Cephalosporine: Cephalexin, Cefaclor und Cefadroxil*, Arzneim.-Forsch., *30* (1980) 505—509.
75. LOO, J. C. K., FOLTZ, E. L., WALLICK, H. şi KWAN, K. C.: *Pharmacokinetics of pivampicillin and ampicillin in man*, Clin. Pharmacol. Therap., *16* (1974) 35—43.
76. MACK, F. şi BŐNISCH, H.: *Dissociation constants and lipophilicity of catecholamines and related compounds*, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of pharmacology, *310* (1979) 1—9.
77. MÄNTYLÄ, R., AILIO, A., ALLONEN, H. şi KANTO, J.: *Bioavailability and effect of food on the gastrointestinal absorption of two erythromycin derivatives*, Annals of clinical research, *10* (1978) 258—262.
78. MARTIN, Y. C., JONES, P. H., PERUN, T. J., GRUNDY, W. E., BELL, S., BOWER, R. R., şi SHIPKOWITZ, N. L.: *Chemical modification of erythromycin antibiotics. 4. Structure-activity relationships of erythromycin esters*, J. Med. Chem., *15* (1972) 635—638.
79. McGEHEE, R. F., SMITH, C. B., WILCOX, C. şi FINLAND, M.: *Comparative studies of antibacterial activity in vitro and absorption and excretion of lincomycin and clindamycin*, Amer. J. Med. Sci., *256* (1968) 279—292.
80. MOROZOWICH, W., CHO, M. J. şi KEZDY, F. J.: *Application of physical organic principles to prodrug design*, în *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. B. Roche), A Ph A Washington (1977) 344—392.

81. MOROZOWICH, W., SINKULA, A. A., MACKELLAR, F. A. şi LEWIS, C. *Synthesis and bioactivity of lincomycin 2-monoesters*, J. Pharm. Sci., *62*: (1973) 1102–1105.
82. MOŢOC, I.: *Structura moleculelor şi activitatea biologică*, Ed. Facla, Timişoara (1980).
83. MURAKAMI, MASUO; TAKAMASHI, KOZO; KASHIWAGI, TERUYA; OZASA, TERUAKI; MURAKAMI, YUKIYASU şi SADAKI, HIROKAZU (Yamanouchi Pharmaceutical Co ltd.): *7-Acylamidodesacetoxycephalosporin esters*, *Ger. Offen*, 2.223.588 (aug. 09, 1973), Chem. Abstr. *79* (1973) 105262w.
84. NAYLER, J. H. C.: *Structure-activity relationships in semisynthetic penicillins*, Proc. R. Soc. Lond., *179* (1971) 357–367.
85. NOTARI, R. E.: *Pharmacokinetics and molecular modification: Implications in drug design and evaluation*, J. Pharm. Sci., *62* (1973) 865–881.
86. NOTARI, R. E.: *Structural effects in pharmacokinetics and drug response*, Acta Pharm. Suec., *11* (1974) 633–635.
87. NOTARI, R. E.: *Alternation of pharmacokinetics through structural modification*, în *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. A. Roche), APhA, Washington (1977) 68–98.
88. PANARIN, E. F., SOLOVSKY, M. V. şi EKZEMPLYAROV, O. N.: *Izucenie kislotnoi inaktivaţii fenilpeniţillinov*, Antibiotiki, *12* (1967) 643–647.
89. PANARIN, E. F. şi SOLOVSKY, M. V.: *O sootnoşenii mejdu strukturoi i kislotostoikostiu v riadu fenoximetil peniţillinov*, Antibiotiki, *15* (1970) 426–431.
90. Le PETITE, G.: *Die pH-abhängige „Lipidlöslichkeit" von Arzneistoffen*, Die Pharmazie, *32* (1977) 289–295.
91. POENARU, D.: *Noi derivaţi ai ampicilinei folosiţi în terapeutică, ca rezultat al tendinţei de derivatizare a medicamentului*, Practica farmaceutică (1979) Nr. 3, 25–32.
92. REEVES, D. S. şi BULLOCK, D. W.: *The Aminopenicillins: Development and comparative properties*, Infection, *7* (1979) Suppl. 5 425–433.
93. REEVES, D. S., WHITE, L. O., HOLT, H. A., BAHARI, D., BYATER, M. J. şi BAX, R. P.: *Human metabolism of cefotaxime*, J. of Antimicrobial Chemotheraphy, *6* (1980) 93–101.
94. ROBERT, A., MAGEE, W. E., MILLER, O. V. şi NEZAMIS, J. E.: *Intestinal absorption of prostaglandin $F_{2\alpha}$, 15(S)-15-methylprostaglandin $F_2\alpha$ and their methyl esters in the dog*, Biochem. Biophys. Acta, *348* (1974) 269–278; Chem. Abstr., *81* (1974) 72793f.
95. ROLINSON, G. N.: *6-APA and the development of the β-lactam antibiotcs*, J. Antimicrob. Chemother., *5* (1979) 7–14.
96. ROZENCWEIG, M., STAQUET, M. şi KLASTERSKY, J.: *Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin*, Clin. Pharmacol. Therap., *16* (1976) 592–597.
97. SCHUMACHER, G. E. şi LEI D.M.: *Kinetic and thermodinamic aspects of in vitro interphase transfer of tetracyclines I. Influence of hydroxyl group substitution*, J. Pharm. Sci., *67* (1978) 1715–1717.
98. SCHUMACHER, G. E. şi LINN, E. E.: *Kinetic and thermodynamic aspects of in vitro interphase transfer of tetracyclines. II: Influence of divalent metal salts*, J. Pharm. Sci., *67* (1978) 1717–1720.
99. SINKULA, A. A.: *Application of pro-drug approach to antibiotics*, în *Pro-drugs as novel drug delivery systems* (Ed., T. Higuchi şi V. Stella) p. I Symposium series, American Chemical Society, Washington D.C. (1975) 116–153.

100. SINKULA, A. A. şi LEWIS, C.: *Chemical modification of lincomycin: Snynthesis and bioactivity of selected 2,7-dialkylcarbonate esters*, J. Pharm. Sci., *62* (1973) 1757–1760.
101. SINKULA, A. A. şi YALKOVSKY, S. H.: *Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: Prodrugs*, J. Pharm. Sci., *64* (1975) 181–210.
102. SIUDA, J. F. şi CIHONSKI, C. D.: *New compounds carbamate derivatives of mafenide (homosulfanilamide)*, J. Pharm. Sci., *61* (1972) 1865–1857; Chem. Abstr., *78* (1973) 15737e.
103. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overview and definition*; în *Pro-drugs an drug novel delivery systems* (Ed. ,T. Higuchi şi V. Stella) p. I, Symposium series, American chemical Society, Washington D. C. (1975) 1–116.
104. STEPHENS, C. R., MURAI, K., REENHARD, H., CONOVER, L. şi BRUNINGS, K.: *Hydrogenolysis studies in the tetracycline series 6-deoxy-tetracyclines*, J. Am. Chem. Soc., *80* (1958) 5324–5325.
105. STEPHENS, C. R., BEEREBOOM, J., RENNHARD, H., GORDON, P.N., MURAI, K. BLACKWOOD, R. şi WITTENAU, Y. S.: *6-Deoxytetracyclines. IV. Preparation, C–6 stereochemistry and reaction*, J. Am. Chem. Soc., *85* (1963) 2643–2652.
106. STEPHENS, V.C. şi CONINE J. W.: *Esters of eritromycin. III. Esters of low molecular weight aliphatic acids*, Antibiot. Ann., (1958–1959) 346–353.
107. STEHLE, R. G. şi HIGUCHI, W. I.: *Diffusional model for transport rate studies acroos membranes*, J. Pharm. Sci., *56* (1967) 1367–1368.
108. SUTHERLAND, R., CROYDON, E. A. P. şi ROLINSON, G. N.: *Amoxycillin: a new semisinthetic penicillin*, Br. Med. J., III (1972) 13–16.
109. THOMKE, E.: *Halbsynthetische Penicilline und Cephalosporine*, Pharm. Acta Helvetiae, 51 (1976) 273–283.
110. WAGNER, G. şi KUHMSTEDT, H.: *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, Ed., II., Veb. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1970) 588.
111. WECHTER, W. J., GISH, D. T., GREIG, M. E., GRAY, D. G., MOXLEY, T. E., KUENTZEL, S. L. GRAY, L., G., GIBBONS, .A.J., GRIFFIN, R. L. şi NEIL, G. L.: *Nucleic acids 16. Orally active derivatives of ara-cytidine*, J. Med. Chem., *19* (1976) 1013–1017.
112. YALKOWSKY, H. S., şi MOROZOWICH, W.: *A physical chemical basis for the design of orally active prodrugs*, în *Drug Design*, vol. IX., Academic Press (1980) 122–185.
113. YALKOWSKY. S.H.: *Solubility and melting point considerations în drug design*, în *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. B. Roche), APhA, Washington (1977) 392–409.
114. YAMANOUCHI PHRMACEUTICAL Co. Ltd. Brevet belgian 781.659 (iuly 31, 1972).
115. ZAROWNY, D., OGILVIE, R., TAMBLYN, D. MacLEOD, C. şi RENDY, J.: *Pharmacokinetics of amoxicillin*, Clin. Pharmacol. Therap., *16* (1974) 1045–1051.

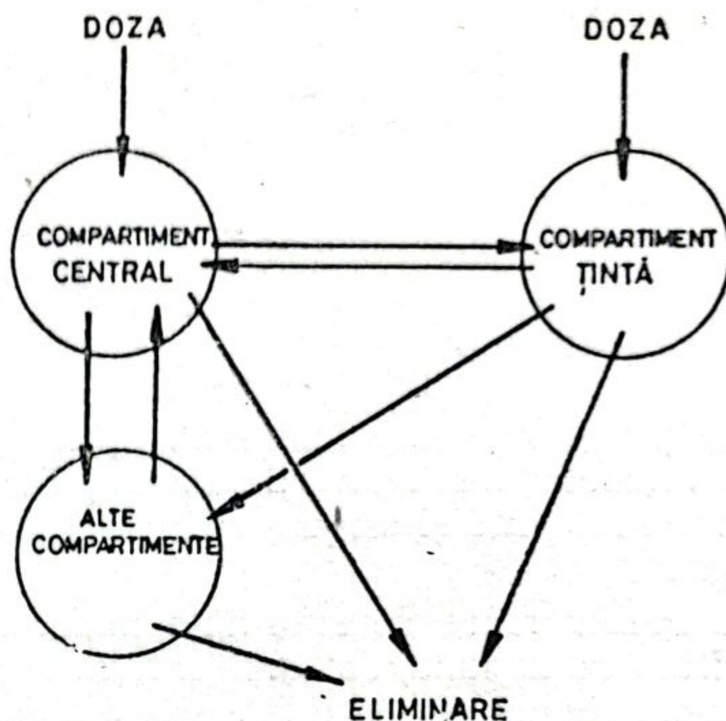
7. OPTIMIZAREA SELECTIVITĂȚII FAȚĂ DE COMPARTIMENTUL ȚINTĂ

Una dintre problemele importante ale prospectării medicamentului este vehicularea selectivă a substanței medicamentoase spre compartimentul țintă și asigurarea unei distribuții minime în alte țesuturi.

Există un număr redus de substanțe medicamentoase cu o mare specificitate de acțiune, datorată interacțiunii cu receptori alcătuiți dintr-un singur tip de celule sau din foarte puține tipuri de celule, cum ar fi de exemplu hormonii hipofizari [16]. Majoritatea substanțelor interacționează însă cu macromolecule prezente într-o mare diversitate de tipuri de celule și, din acest motiv, efectul terapeutic datorat interacțiunii cu receptorul este însoțit de efecte secundare sau toxice, prin posibilitatea interacțiunii și cu alte tipuri de celule.

Teoretic, selectivitatea față de compartimentul țintă se poate realiza pe două căi [12]: a. prin creșterea afinității față de compartimentul țintă și b. prin optimizarea accesibilității spre receptor a concentrațiilor utile de substanță activă. În consecință, se vor promova fie compuși care se răspîndesc în întreg organismul, dar acționează numai la nivelul receptorului, fie compuși capabili să interacționeze cu un mare număr de sisteme ale organismului, dar care sînt vehiculați exclusiv spre receptor. Rezultate deosebite se pot obține prin modularea proprietăților fizico-chimice în așa fel încît substanțele medicamentoase înzestrate cu accesibilitate spre compartimentul țintă să fie dotate și cu o afinitate crescută față de acest nivel.

Conform schemei 7.1, optimizarea va urmări, în cazul substanțelor care necesită un proces absorbtiv, pe de o parte dirijarea acestora din compartimentul central cu predilecție spre compartimentul țintă și, pe de altă parte, minimalizarea atît a distribuției în alte compartimente, cît și a excreției rapide din compartimentul țintă și mai ales din compartimentul central. În cazul substanțelor destinate uzului local (aplicate direct în compartimentul țintă) se va urmări, în schimb, minimalizarea dis-



Schema 7.1: Repartiția substanțelor medicamentoase în organism.

tribuției în compartimentul central sau alte compartimente și a eliminării.

Optimizarea selectivității, a disponibilității în biofază reprezintă o problemă deosebit de dificilă, care necesită adaptarea celor mai recente cuceriri din domeniul biologiei, biochimiei, farmacocineticii, chimiei organice teoretice în *design*-ul unor molecule bioactive.

Numeroasele referiri din literatura de specialitate indică următoarele trei tipuri de derivați care s-au impus pentru realizarea acestui imperativ: analogi, *prodrug*-uri și molecule de transport selectiv. Acestor compuși, rezultați prin modulări structurale adecvate aduse *compusului părinte*, li s-au conferit noi proprietăți fizico-chimice, datorită cărora unele procese, ce decurg în faza farmacocinetică, cum ar fi absorbția, distribuția și eliminarea, pot fi programate de așa manieră încît să asigure o selectivitate optimă.

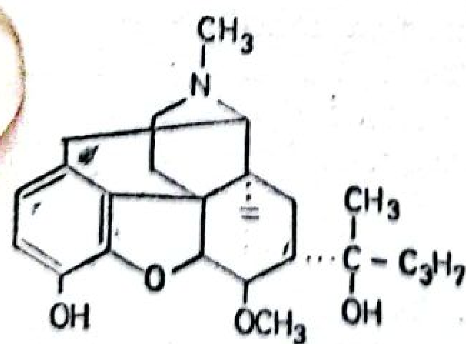
7.1. DIRIJAREA SPRE SISTEMUL NERVOS CENTRAL ȘI PERIFERIC

Bariera hematoencefalică, comparativ cu alte bariere dintre plasmă și diferite țesuturi, este mult mai impermeabilă față de o serie de compuși hidrosolubili sau insolubili în lipide, față de

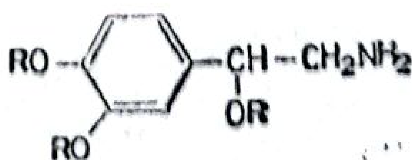
speciile polare, puternic ionizate. În scopul optimizării accesului spre sistemul nervos central a unor substanțe medicamentoase importante din clasele analgezicelor, adrenergicelor, blocanților adrenergici, anticolinergicelor, anestezicelor locale, reactivatorilor de colinesterază etc. s-a abordat sinteza analogilor și, mai ales, a derivaților bioreversibili care, după traversarea barierei hematoencefalice, se transformă rapid în compusul părinte activ, prin scindare hidrolitică, oxidare, decarboxilare sau ciclizare.

Optimizarea efectelor analgezice ale morfinei (6.LXVa) s-a rezolvat fie prin obținerea esterilor bioreversibili, mai lipofili și totodată stabili față de efectele primului pasaj (cap. 6.2.2), dintre care s-a impus heroina (6.LXVb), dar și prin sinteza analogilor cu proprietăți optime de traversare a barierei hematoencefalice și de acumulare la nivelul SNC. Între acești compuși se înscrie etorfina (7.I), a cărei acțiune este mai puternică decît a morfinei, de 10 ori sau de 1000 de ori, dependent de metoda de evaluare. Cercetările lui KUTTER [18] atestă că activitatea superioară a etorfinei este daorată unei distribuții preferențiale, selective, la nivelul sistemului nervos central.

În domeniul catecolaminelor, adrenergice, puternic polare, metodele de optimizare s-au axat pe creșterea lipofilicității prin acilarea grupărilor polare sau pe introducerea în moleculă a unei grupări carboxil care să confere acesteia proprietățile unui aminoacid capabil de a traversa prin mecanismele de transport activ ale aminoacizilor. Acilarea grupărilor polare oxidril s-a dovedit favorabilă. CREVELING și colab.[cit.27] au arătat că triacetilnoradrenalina (7.IIb) și trimetilsililnoradrenalina (7.IIc) prezintă, după acumulare în sistemul nervos central, o eliberare treptată și prelungită a noradrenalinei (7.IIa) în creierul de șoarece. PINDER [21], bazat pe cercetările lui CREVELING, sintetizează 0,0-diacetildopamina (7.III) și 0,0-di-(trimetilsilil) dopamina (7.IV), capabile să traverseze bariera hematoencefalică.

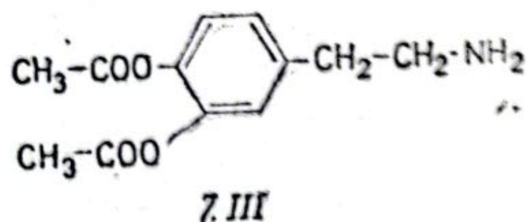


7.I

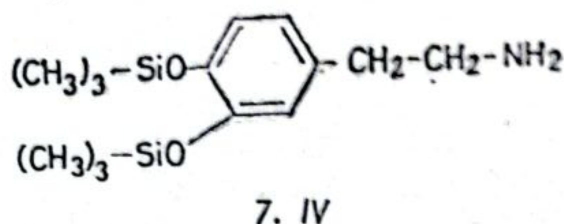


a R = H
b. R = COCH3
c R = (CH3)3Si

7.II



7.III

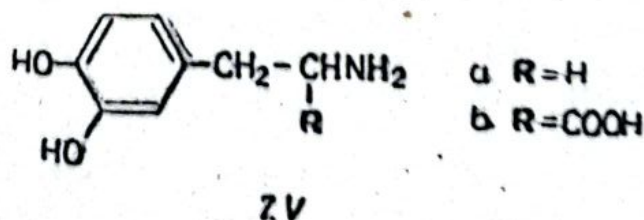


7. IV

Acilarea funcţiilor fenolice conduce nu numai la creşterea lipofilicităţii, ci şi a stabilităţii faţă de metabolizare. Contrar rezultatelor lui PINDER, BORGMAN şi colab. [8] au susţinut că derivaţii acetilaţi nu pătrund în creier. Ei au sintetizat o serie de 0,0-diacetilderivaţi ai unor catecolamine dopaminergice, inclusiv ai dopaminei, dovedind cele afirmate prin incapacitatea acestor derivaţi de a antagoniza tremorul indus de oxotremorină la şoarece şi depresia produsă de rezerpină. Ei pot fi utilizaţi în tratamentul şocului în care sînt necesare concentraţii periferice ridicate de catecolamine.

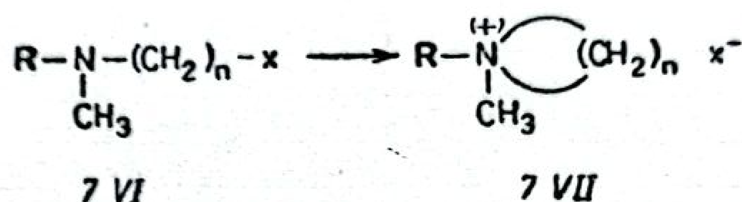
Încercările de a depăşi aceste dificultăţi, prin introducerea grupării carboxil în molecula dopaminei (7.Va), care să imprime moleculei capacitatea de traversare pe calea mecanismelor de transport activ, specifice aminoacizilor din seria L[cit. 26], au condus la obţinerea *prodrug*-ului L-dopa (7.Vb), care, în ţesutul cerebral, se decarboxilează la dopamină. Deşi rezultatele sînt superioare derivaţilor acetilaţi, utilizarea *prodrug*-ului L-dopa ridică probleme, datorită faptului că decarboxilarea periferică poate duce la efecte secundare. Pentru optimizarea distribuţiei selective în ţesutul cerebral s-a preconizat asocierea între L-dopa şi inhibitori ai dopadecarboxilazei periferice.

Un alt grup important de substanţe medicamentoase puternic polare care nu pot pătrunde în concentraţii necesare la nivelul ţesutului cerebral este reprezentat de sărurile cuaternare de amoniu sau de baze heterociclice. Pentru soluţionarea acestei



7.V

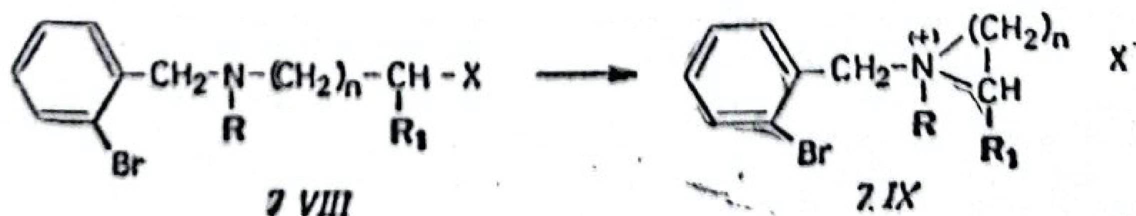
probleme s-au abordat *prodrug*-uri de tipul haloalchilaminelor (7.VI) care pot suferi o reacţie de ciclizare spontană [cit. 15]. în condiţii fiziologice transformîndu-se în derivaţii cuaternari ciclici (7.VII) (schema 7.2). Haloalchilaminele în forma bazică sînt capabile să traverseze membrana celulară, iar intracelular se ciclizează la derivatul cuaternar. Această ipoteză a fost studiată nu numai în cazul optimizării traversării barierei hematoencefalice ci şi a accesibilităţii compuşilor în unele structuri ale sistemului nervos periferic. Cercetările efectuate asupra haloalchilaminelor terţiare înrudite cu bretiliul [23], xylocolina [15], lidocaina [24] şi troxoniul [17], au confirmat ipoteza dată.



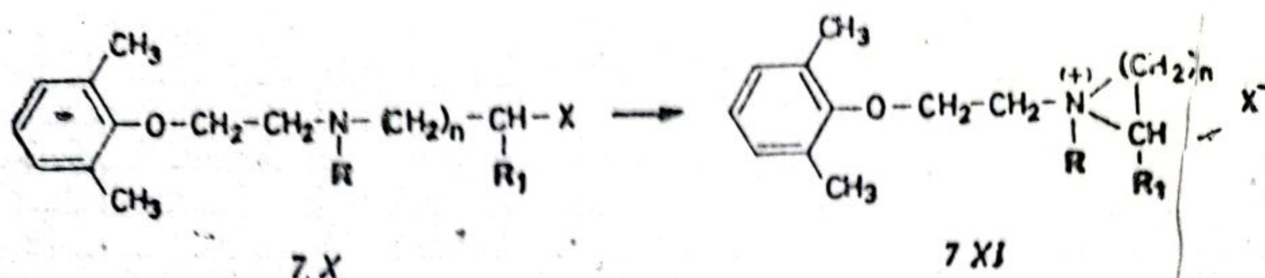
Schema 7.2: *Prodrug*-uri ale unor derivaţi cuaternari ciclici reprezentate prin haloalchilamine terţiare (după JOHANSSON şi colab. [15]).

Dintre cele 18 haloalchilamine studiate (7.VIII), care se pot cicliza în compuşi înrudiţi cu bretiliul (7.IX), doar 4 au manifestat efecte blocante adrenergice, iar compusul cel mai activ al seriei (7.VIII; $R = C_2H_5$; $R_1 = H$; $n = 2$) a prezentat numai 50% din activitatea bretiliului. Această constatare este în concordanţă cu observaţiile lui COPP [cit. 23] şi poate fi atribuită faptului că, efectul biologic este restrîns la structura specifică a bretiliului (schema 7.3).

În cazul *prodrug*-urilor de xylocolină (7.X), preparate în scopul obţinerii unor adrenolitice, s-a constatat că, dintre cei 9 compuşi sintetizaţi, nici unul nu posedă activitate blocantă adrenergică, în schimb, s-a remarcat apariţia unei interesante acţiuni anestezice locale de lungă durată. Efectul prelungit se datorează faptului că derivatul cuaternar format în nerv (7.XI), datorită structurii sale polare, nu poate difuza prin membrană



Schema 7.3: *Prodrug*-uri ale derivaţilor de bretiliu (după ROSS şi colab. [23]).



Schema 7.4: *Prodrug*-uri ale derivaţilor de xilocolină (după JOHANSSON şi colab. [15]).

în ţesuturile învecinate, staţionînd astfel un timp îndelungat în ţesutul nervos.

Încercările efectuate în cadrul studiilor întreprinse în seria lidocainei, de corelare a efectului anestezic local cu structura derivaţilor de lidocaină, au relevat importanţa ratei de ciclizare a haloalchil aminelor terţiare corespunzătoare (7.XII) la derivatul cuaternar (7.XIII), responsabil de efectul anestezic (tabelul 7.1). Derivatul N-4-clorbutil, cu o rată de ciclizare 0,32, manifestă efectele anestezice locale cele mai intense şi de mai lungă durată, fiind urmat de derivatul N-4-clorpentil, cu rata de ciclizare 50.

Pro-drug-uri de tipul haloalchilaminelor s-au abordat de asemenea pentru optimizarea distribuţiei în ţesutul cerebral a

Tabelul 7.1

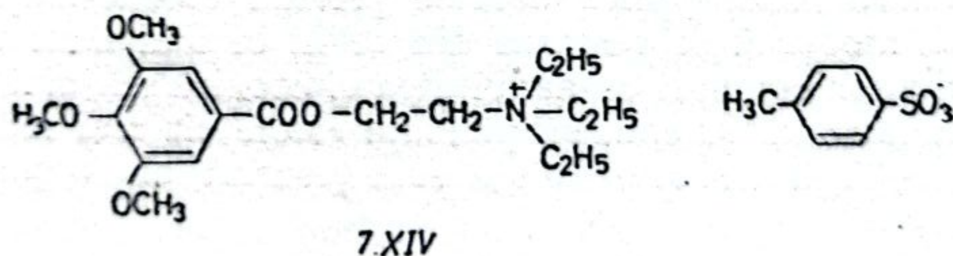
Rata ciclizării *prodrug*-urilor halo-alchilaminice la derivaţi cuaternari de lidocaină (după ROSS şi colab. [24])

7.XII → 7.XIII

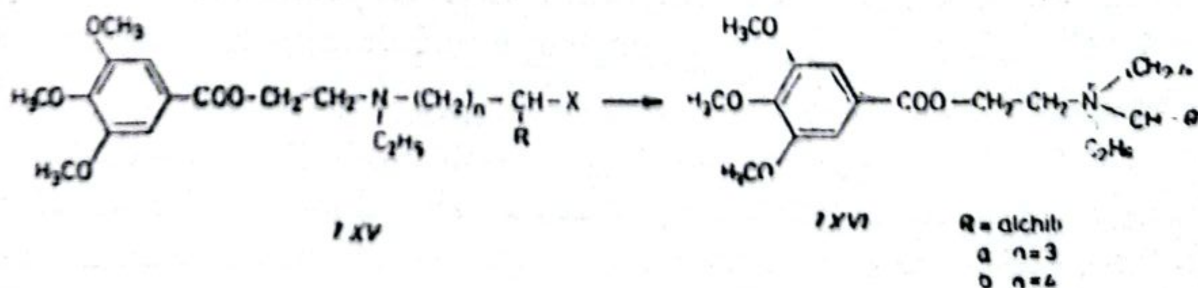
n	X	T/2 în minute
2	Cl	108
3	Cl	1320
4	Cl	0,32
5	Cl	50
5	Br	1
6	Cl	30000

derivaților cuaternari, inhibitori colinergici din seria troxoniului (7.XIV): troxipirolidiniu și troxipiperidiniu. *Prodrug*-urile sintetizate [17] au dovedit o capacitate avansată de ciclizare (schema 7.5). Dintre haloalchilaminele studiate (7.XV), compusul (7.XV; X = Cl; *n* = 3) a prezentat o rată de ciclizare foarte rapidă, avînd *in vitro* o acțiune identică cu cea a compusului său de ciclizare iodura de troxipirolidiniu (7.XVIa). *In vivo*, însă, s-a dovedit mai puțin activ. Explicația constă în faptul că, datorită structurii sale de ester, compusul este labil față de acțiunea esterazelor din organism, ceea ce face ca în creier să ajungă concentrații mici. Acest dezavantaj este însă compensat de o toxicitate mai redusă a *prodrug*-ului, comparativ cu a compusului cuaternar ciclic, corespunzător, după administrare i.v.

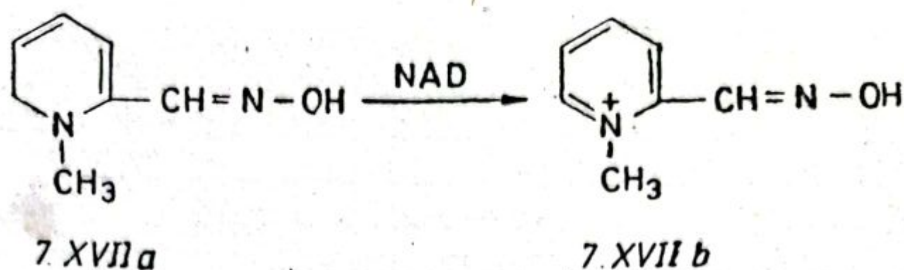
Pe lîngă această modalitate de optimizare a biodisponibilității derivaților cuaternari în sistemul nervos central, recent, BODOR și colab. [5] au abordat o nouă categorie de *prodrug*-uri pe baza sistemului bioreversibil: azot tetracoordinat ⇌ azot tricoordinat. Autorii, avînd în vedere faptul că unii derivați de dihidropiridină se oxidează cu ușurință la piridină, propun transformarea derivaților cuaternari bioactivi în aminele terțiare corespunzătoare care, sub acțiunea sistemelor redox din organism, de tip NAD-NADH sau altele, se oxidează la compusul cuaternar părinte. Lipofilicitatea mărită a aminelor terțiare conferă acestora proprietatea de a traversa cu ușurință barierele gastrointestinală și hematoencefalică. Acest principiu s-a aplicat cu succes în cadrul compusului 2-PAM (7.XVIIb), puter-



7.XIV



Schema 7.5: *Prodrug*-uri ale compușilor cuaternari de troxipirolidiniu și troxipiperidiniu (după LINDBORG și colab. [17]).



Schema 7.6: Bioconversia oxidativă a derivatului 1,6-dihidro-PAM la PAM (după BODOR [5]).

nic reactivator al acetilcolinesterazei *in vitro*, dar cu efecte mai scăzute de combatere a intoxicaţiilor cu agenţi anticolinesterazici, datorită capacităţii reduse de a traversa barierele menţionate. Problema a dobîndit o importanţă deosebită, în special după extinderea utilizării agenţilor anticolinesterazici de tipul derivaţilor organofosforici ca antidăunători în agricultură. Cele mai bune rezultate s-au obţinut cu 1.6-dihidro-PAM (7.XVIIa), un *prodrug* cu structură de amină terţiară, permeabil faţă de bariera hematoencefalica şi care, în creier, se biooxidează la 2-PAM (schema 7.6) [5, 6, 7, 25].

7.2. DIRIJAREA SPRE ŢESUTUL TUMORAL

• În cadrul concepţiilor actuale privind chimioterapia antitumorală modernă se remarcă din ce în ce mai mult tendinţa obţinerii unor compuşi cu activitatea citotoxică selectivă faţă de celula canceroasă şi care să prezinte efecte cît mai reduse sau chiar nule, faţă de alte celule sau ţesuturi ale organismului [22].

În scopul optimizării selectivităţii acestor compuşi s-au promovat două direcţii de cercetare mai importante:

1. Valorificarea unor cunoştinţe privitoare la particularităţile biochimice specifice ţesutului tumoral;

2. Grefarea grupelor terapogene citotoxice pe anumite molecule de transport selectiv, capabile să vehiculeze substanţa activă preferenţial spre compartimentul ţintă — în cazul de faţă ţesutul canceros localizat în diferite organe sau ţesuturi ale organismului.

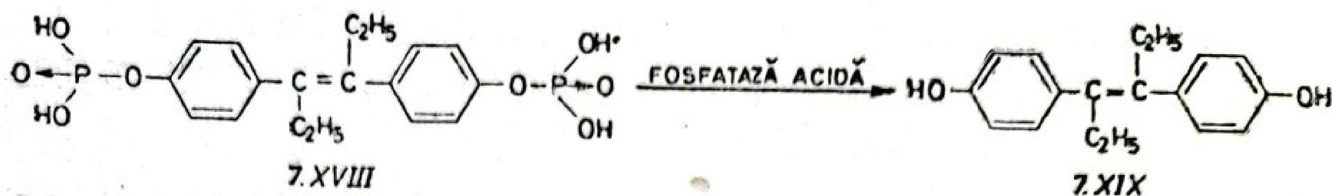
7.2.1. OPTIMIZAREA DISTRIBUȚIEI SELECTIVE PE BAZA PARTICULARITĂȚILOR BIOCHIMICE SPECIFICE ȚESUTULUI TUMORAL

Particularitățile biochimice și metabolice ale celulei tumorale care au fost exploatate în vederea *design*-ului unor citostatice s-au bazat pe descoperirea unor diferențe față de celula normală, privind în special distribuția unor enzime și pH-ul celular. S-au luat în considerare următoarele enzime cu localizare preferențială în celula tumorală: fosfataza acidă, beta-glucuronidaza, tioglicozidaza, carbamidaza, peptidaza, azoreductaza, N-oxid-reductaza, care pot scinda esteri fosforici, glucuronide, tioglicozide, carbamide, peptide, azo- și N-oxid derivați. Distribuția enzimelor respective nu este însă exclusivă în țesutul tumoral, deosebirea constînd în concentrația mai ridicată și/sau în capacitatea de clivare mai intensă, datorită pH-ului mai scăzut al celulei tumorale, de $6,9 \pm 0,04$. Acest pH mai scăzut este o consecință a glicolizei care, în celula tumorală, decurge cu o rată sporită. Rata sporită a glicolizei determină o acumulare de metaboliți acizi, în special de acid lactic, iar vascularizația restrînsă duce la o stare de hipoxie a țesutului tumoral care are drept consecință prezența unor concentrații scăzute de oxidaze și a unei concentrații mai ridicate a reductazelor.

Aceste diferențe între celula tumorală și celula normală au sugerat prospectarea unor *prodrug*-uri, prin grefarea farmacoforilor citotoxici pe molecule care posedă funcții susceptibile să sufere un atac enzimatic selectiv.

Pe baza constatării că, celulele canceroase conțin o cantitate mai ridicată de fosfatază acidă, DRUCKREY și RAABE [10] sintetizează unul dintre primele anticanceroase selective, un *prodrug*, fosfatul de dietilstilbestrol — honvanul (7.XVIII). Efectele sale favorabile în tratamentul carcinomului de prostată se datorează componentei estrogene. Esterificarea funcțiilor fenolice cu acidul fosforic duce la un compus inactiv, care însă sub acțiunea fosfatazelor acide, prezente în concentrație crescută în țesutul tumoral, este scindat la compusul părinte, dietilstilbestrolul (7.XIX) și care, cumulîndu-se în celulele canceroase, își va exercita efectul în mod plenar. (schema 7.7).

Pornind de la același considerent că fosfatazele acide și fosfamidazele prezente în celula tumorală în concentrații mult mai mari decît în celulele normale sînt capabile să scindeze gruparea citotoxică bis-beta-cloretilaminică, grefată pe compuși puțin activi *in vitro*, ARNOLD și colab. [cit. 13] au sintetizat și testat diferiți N-fosforil derivați de azotiperită la care, conco-



Schema 7.7: Bioconversia enzimatică a honvanului la dietilstilbestrol (după DRUCKREY și RAABE [10]).

mitent cu reducerea toxicității față de țesuturile necanceroase, s-a menținut activitatea antitumorală. Indicele terapeutic cel mai ridicat l-a prezentat ciclofosfamida, care, datorită vitezei extrem de reduse de hidroliză, este inactivă *in vitro*, dar, în schimb, manifestă, *in vivo* o considerabilă acțiune antineoplazică. Cercetările ulterioare, întreprinse de grupuri de cercetători independente din Germania, Anglia, Japonia, USA, au infirmat însă faptul că activarea ciclofosfamidei are loc la nivelul tumorii prin mecanismul menționat. S-a demonstrat că substanța este metabolizată cu precădere în ficat, sub acțiunea oxidazelor plurifuncționale existente în reticulul endoplasmatic, cu ajutorul cărora s-a putut reproduce experimental procesul de activare și *in vitro*. CONNORS și colab. [9] propun următoarea schemă de bioactivare (schema 7.8).

CICLOFOSFAMIDĂ (1)

FICAT, OXIDAZE

(2)

(3)

(7)

ȚESUT NORMAL ENZIMATIC

ȚESUT TUMORAL NEENZIMATIC

(4)

(5)

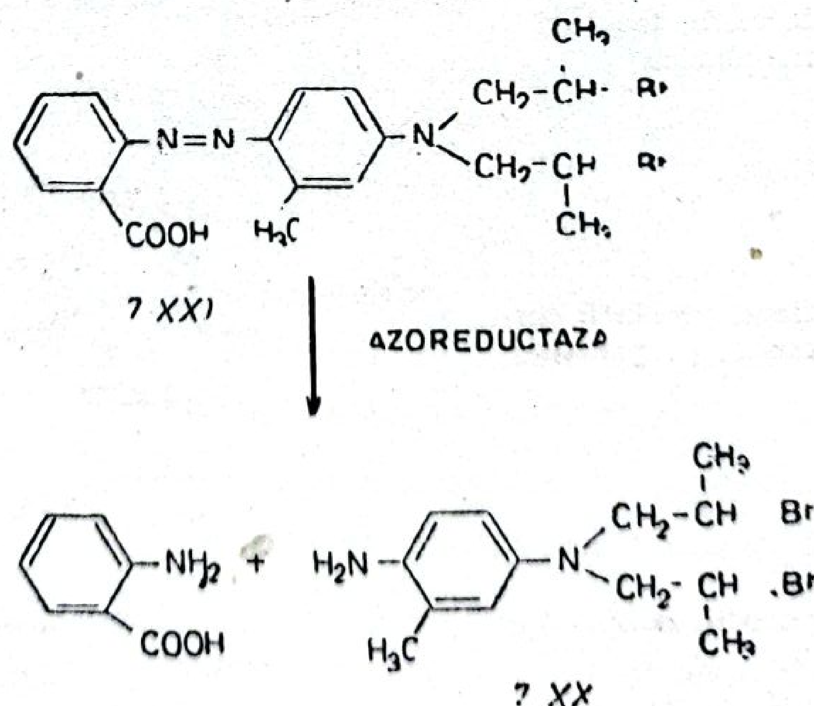
$H_2C=CH-CHO$ (6)

Schema 7.8: Bioactivarea ciclofosfamidei (după CONNORS și colab. [9]).

În prima etapă, are loc hidroxilarea ciclofosfamidei (1) în poziția 4 a nucleului heterociclic. Compusul rezultat (2) este în echilibru cu forma aldehidică deciclizată (3) și ambii se descompun în tumoară spontan la N,N-bis (2-cloretil)-diamida acidului fosforic (5) și acroleină (6), aceasta din urmă fiind considerată drept cel mai important agent alchilant. Metaboliții (4) și (7), proveniți pe cale enzimatică în afara tumorii, sînt inactivi. În consecință, activitatea selectivă a ciclofosfamidei se datorează capacității celulei normale de a transforma metaboliții (2) și (3) prezumptiv citotoxici în metaboliții necitotoxici (4) și (7).

Pe un principiu asemănător de activare la nivelul țesutului tumoral hepatic se bazează acțiunea selectivă a unui alchilant cu structură de azoderivat CB 10-252 (7.XXI). Compusul ca atare este puțin activ *in vitro*, avînd un T/2 de peste 6 ore. El reprezintă o formă latentă a compusului activ (7.XX) corespunzător, rezultat ca urmare a activității azoreductazelor prezente în concentrații crescute în hepatocitele tumorilor maligne și care acționează ca un alchilant puternic (schema 7.9). Datorită T/2 foarte scurt, de numai 41 de secunde, a acestui metabolit, acțiunea sa citotoxică se limitează cu prioritate asupra celulelor hepatice denaturate [28].

Cercetările axate pe baza echipamentului enzimatic diferențiat calitativ și/sau cantitativ dintre celula tumorală și cea normală au condus la o serie de *prodrug*-uri dintre care cele mai reprezentative sînt prezentate în tabelul 7.2.



Schema 7.9: Bioactivarea CB 10—252 (după WORKMAN și DOUBLE [28]).

Tabelul 7.2

Prodrug-uri şi activatori enzimatici antitumorali (după DUMOND [11])

Enzimă	Localizare preferenţială	Prodrug
Azoreductază	floră intestinală, ficat, carcinom Walker, sarcom 180 adenocarcinom 755, leucocite, limfocite L	7.XXI
N-oxireductază	ţesuturi neoplazice	7.XXII
Carbamidaze	ficat, carcinom Walker, adenocarcinom 755	7.XXIII
β-glucuronidază	ficat, intestin, sînge tumori ale sîngelui, prostatei, rinichiului, carcinom Walker, celule plasmatice neoplazice	7.XXIV
Peptidaze	intestin, ţesuturi neoplazice	7.XXV
Fosfataze acide	ficat, prostată carcinom de prostată	7.XVIII
Tioglucozidaze	ţesuturi neoplazice	7.XXVI

O cale promiţătoare, elaborată de ARDENNE [1; 2], se referă la prospectarea unor noi chimioterapice cu activare pH-dependentă. Aceste chimioterapice, denumite şi „selectine CMT" (cancer multisteep therapy), sintetizate într-o formă de transport inactivă, netoxică, sînt activate exclusiv în ţesutul tumoral hiperacidifiat. O premisă a eficienţei acestor compuşi o constitue conversia în derivaţi citotoxici în condiţiile unui pH mai scăzut, realizabil pe cale artificială la nivelul celulei tumorale. Una dintre metodele cele mai convenabile de hiperacidifiere a ţesutului tumoral constă în aplicarea unor perfuzii prelungite de cca 4 ore cu glucoză, cînd valorile pH scad pînă la $6,3 \pm 0,07$ (comparativ cu ţesutul normal, 7,4, sau ţesutul tumoral, în condiţii obişnuite, $6,9 \pm 0,04$). Rezultate satisfăcătoare în experiment pe animale s-au obţinut şi prin asocierea în perfuzii a glucozei cu NAD.

Pe baza acestor considerente, s-a ales drept moleculă suport, pentru cîteva citostatice consacrate, acidul glucuronic [1, 2, 19]. Glucuronidele obţinute (7.XXVII—7.XXIX) reprezintă forme de transport inactive respectiv *prodrug*-uri care, la pH în jur

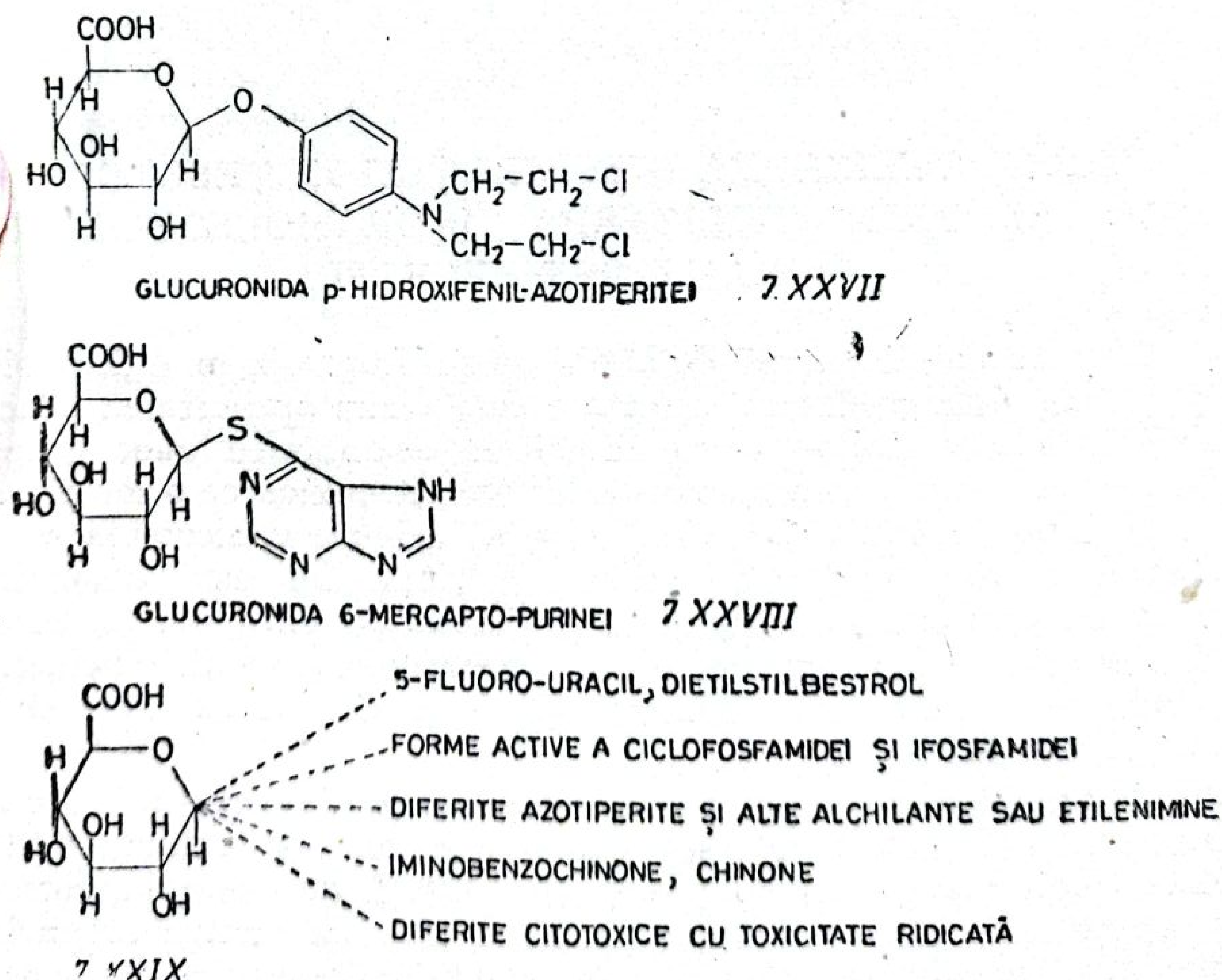
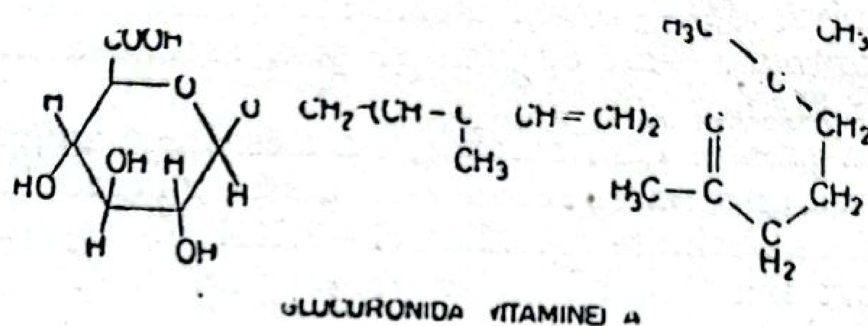


Fig. 7.1: Selectine CMT cancerostatice (după ARDENNE [1]).

de 6, vor fi scindate de beta-glucuronidazele, prezente în concentrații crescute în celulele tumorale, la acid glucuronic și compusul citostatic respectiv. În fig. 7.1 sînt grupate cîteva selectine CMT cancerostatice.

Analog selectinelor CMT cancerostatice s-au sintetizat și selectine CMT cancerolitice prin grefarea pe molecula acidului glucuronic a unor molecule membran active, capabile să instabilizeze, prin efecte de citoliză, selectiv, membranele lizozomale ale țesuturilor tumorale hiperacidifiate. Ca și componente membran active s-au utilizat vitamina A (7.XXX) și acidul dezoxicolic [20].



GLUCURONIDA VITAMINEI A

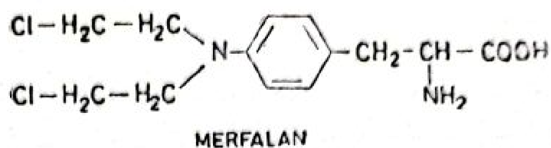
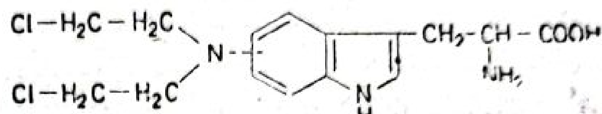
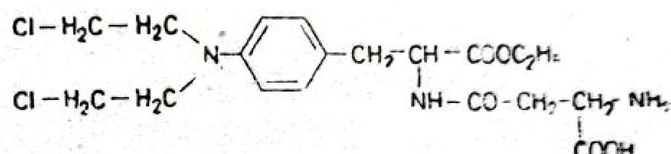
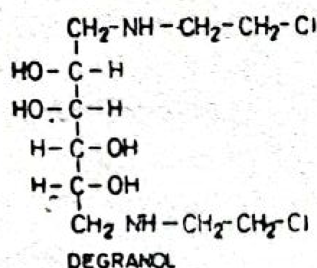
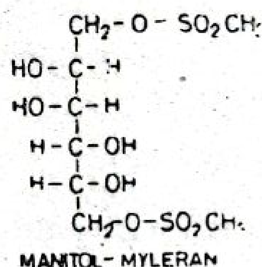
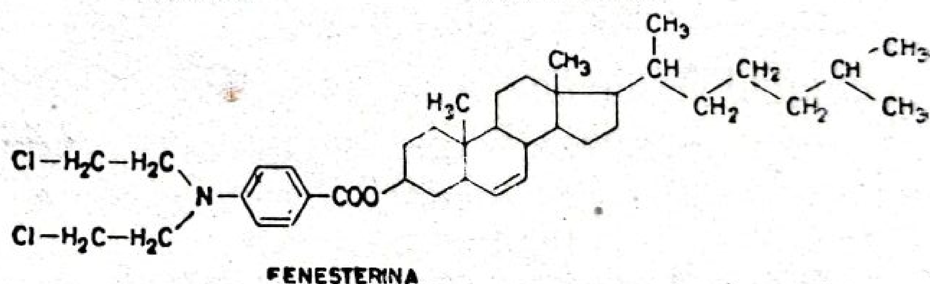
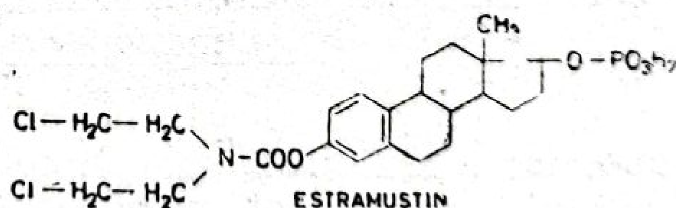
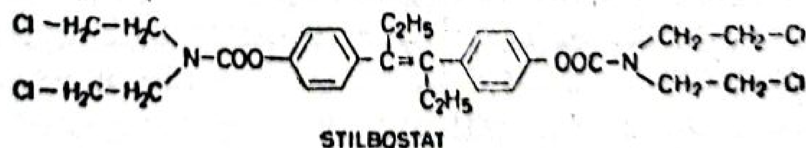
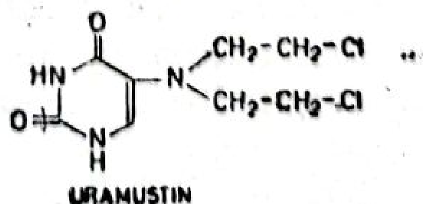
7.XXX

7.2.2. OPTIMIZAREA DISTRIBUȚIEI ÎN ȚESUTUL TUMORAL PRIN UTILIZAREA UNOR MOLECULE DE TRANSPORT SELECTIV

Această cale modernă de abordare s-a impus în mod deosebit în cadrul programelor de cercetare care vizau optimizarea selectivității citostaticelor și ea constă în asamblarea unor grupe farmacofore sau a unor molecule active citotoxice pe o moleculă de transport selectiv „carrier" care să asigure vehicularea substanței active spre compartimentul țintă. În mod obișnuit, rolul de carrier este îndeplinit de molecule existente în mod fiziologic în organism: aminoacizii, peptidele, poliolii, glucidele, colesterolul, hormonii steroidici [3] etc. Cîteva exemple sînt prezentate în tabelul 7.3.

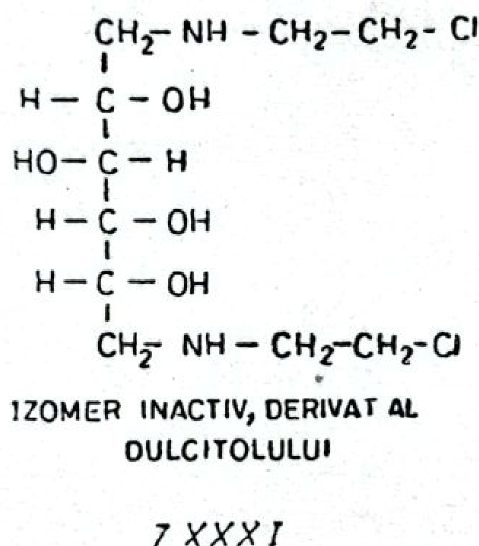
Compușii obținuți pe baza acestei ipoteze de cercetare se vor electiva preferențial în țesutul spre care au fost vehiculați de către molecula de transport selectiv. Astfel, de exemplu, estramustinul sau stilbostatul vor prezenta tropism pentru organele genitale, fenesterina, datorită componentei colesterolice din moleculă, spre tumorile cerebrale etc.

Molecule suport cu rol transportor „*carrier molecules*" pentru entități bioactive de tip azotiperită (după ARIENS [3])

MOLECULĂ TRANSPORTOARE	SUBSTANȚĂ ANTITUMORALĂ
Aminoacizi, peptide	 MERFALAN
	
	
Polioli, glucide	 DEGRANOL  MANITOL-MYLERAN
Steroide, colesterol	 FENESTERINA
Hormoni steroidici	 ESTRAMUSTIN
	 STILBOSTAT
Baze purinice sau pirimidinice	 URAMUSTIN

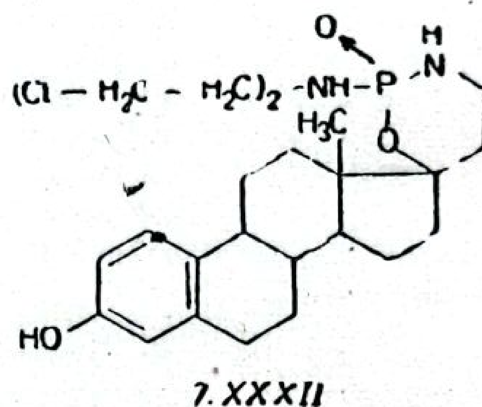
Demn de relevat este faptul că activitatea unora dintre acești compuși este puternic dependentă de factorii sterici. Astfel, melfalanul, izomerul levogir, este mai activ decît medfalanul, izomerul dextrogir sau merfalanul racemic. Înlocuirea manitolului cu dulcitolul, un alt poliol care diferă de primul numai prin configurația C_2, duce la un compus inactiv (7.XXXI).

Deosebit de interesant este compusul obținut recent de FOSTER și BLICKENSTAFF [cit. 13] prin aplicarea reacției Reformatsky asupra estronei, cînd s-a obținut ciclofosfamid derivatul estronei, (7.XXXII) compus care se remarcă prin aceea că pentru prima oară s-a reușit să se asambleze o substanță cu un indice citotoxic ridicat, cu un carrier hormonal.



IZOMER INACTIV, DERIVAT AL DULCITOLULUI

7 XXX I

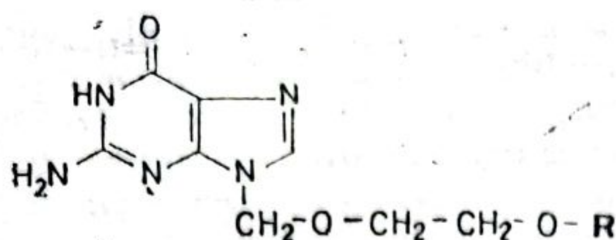


7.XXXII

7.3. OPTIMIZAREA SELECTIVITĂȚII SUBSTANȚELOR ANTIVIRALE

Chimioterapia antivirală spre deosebire de importantele succese înregistrate de chimioterapia antibacteriană n-a ajuns pînă în prezent decît la rezultate relativ modeste. Acest fapt se datorește particularităților morfologice ale acestor agenți infecțioși, care, datorită structurii lor rudimentare, sînt avizați să utilizeze aparatul de sinteză al celulei infectate, creînd astfel dificultăți foarte mari pentru realizarea unei terapii antivirale „țintite", prin care celula gazdă să nu fie afectată.

Un compus interesant care pare să dea rezultate promițătoare este aciclovirul, (7.XXXIIIa) care, din punct de vedere chimic, poate fi considerat un analog al guaninei, un important precursor al nucleotidelor virale. El prezintă proprietatea de



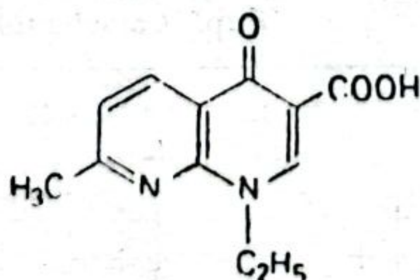
7.XXXIII

a fi activat prin fosforilare selectivă de către enzimele virale, menţinîndu-se nemodificat în celulele mamiferelor. Compusul activat existent în celula virală (7.XXXIIIb), datorită similitudinii structurale, poate fi incorporat în ADN viral, întrerupînd ciclul de multiplicare al virusurilor [cit. 26].

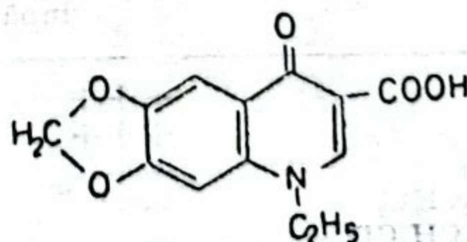
Selectivitatea aciclorvirului nu se datorează numai procesului de fosforilare, ci şi faptului că produsul ca atare este capabil să penetreze în celula virală (unde are loc fosforilarea) şi să fie reţinut de aceasta sub formă fosforilată. Toxicitatea scăzută a aciclovirului, la om, deschide perspectiva utilizării sale în tratamentul herpesului [cit. 26].

7.4. DIRIJAREA SPRE ANUMITE CĂI DE ELIMINARE

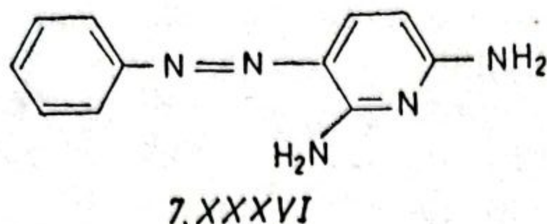
Cunoaşterea căilor de eliminare ale unor substanţe medicamentoase poate deveni o pîrghie importantă pentru realizarea unor compuşi a căror activitate să se exercite la nivelul acestora. Pe acest considerent au fost utilizate o serie de antiseptice urinare: acid nalidixic (7.XXXIV), acid oxolinic (7.XXXV), fenazopiridină (7.XXXVI), nitrofurantoină (7.XXXVII). Unul dintre cele mai vechi antiseptice, urinare, metenamina (7.XXXVIII) compusul de condensare al aldehidei formice cu amoniacul reprezintă, de fapt, un *prodrug* obţinut în scopul mascării efectelor iritante şi toxice ale aldehidei formice. Com-



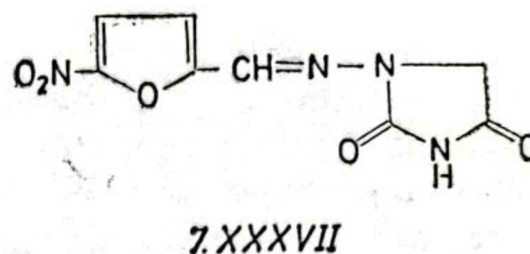
7.XXXIV



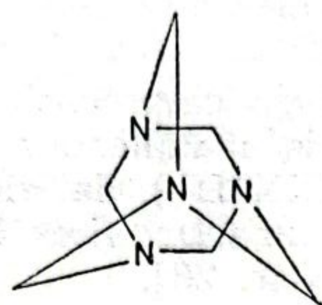
7.XXXV

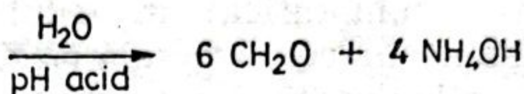


7.XXXVI



7.XXXVII





7.XXXVIII

Schema 7.10 : Bioconversia metenaminei.

pusul se scindează, sub influenţa pH-ului acid urinar, treptat şi lent, punînd în libertate compusul părinte (schema 7.10), responsabil de efectele antiseptice.

Tabelul 7.4

Excreţia urinară şi biliară a unor substanţe de contrast (după ARCHER şi CASSEBAUM [cit. 4]).

7.XXXIX   7 XL

R	Urină	Bilă după Archer	Bilă după Cassebaum
H	+++	–	–
CH_3	+++	–	±
CH_2CH_3	++	+	+
$CH_2CH_2CHC_3$	+	++	++
$CH_2CH_2CH_2CH_3$	–	+++	+++
$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$	–	+++	

Deosebit de ilustrativ este exemplul modulărilor structurale efectuate în seria unor substanțe de contrast (7.XXXIX ; 7.XL). În funcție de natura modificărilor aduse, a caracterului lipofil sau hidrofil conferit compușilor sintetizați, aceștia se vor elimina diferențiat prin bilă, respectiv pe căile urinare și implicit vor putea servi la explorarea căilor biliare, respectiv renale. După cum reiese din tabelul 7.4 în funcție de hidrofobicitatea restului introdus este favorizată eliminarea pe cale biliară. Prezența unor resturi hidrofile, în schimb, duce la obținerea unor compuși care se elimină pe cale renală, fiind utilizați, din acest motiv, în pielografii [4].

7.5. CONCENTRAREA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE LA NIVEL INTESTINAL

Una dintre condițiile indispensabile exercitării activității antibacteriene la nivelul tractului gastrointestinal o constituie absența absorbției, deci concentrarea antisepticului respectiv, după administrare orală, la acest nivel.

Printre cele mai reprezentative antiseptice intestinale se înscriu derivații halogenați ai 8-hidroxi-chinolinei. Chinozolul (8-hidroxi-chinolina) compusul părinte al acestei serii de derivați este un antiseptic și antifungic puternic, recomandat în tratamentul afecțiunilor bacteriene și micotice ale pielei și mucoaselor. Mecanismul de acțiune al acestei substanțe se bazează pe capacitatea de chelatare a unor ioni esențiali implicați în metabolismul microbian. Halogenarea chinozolului (7.XLI) atrage după sine potențarea activității, scăderea puternică a solubilității, creșterea accentuată a caracterului acid și, implicit, descreșterea absorbției ; compușii obținuți, prin urmare, s-au putut valida drept valoroase antiseptice intestinale (tabelul 7.5).

Antisepticele intestinale din grupul sulfamidelor (7.XLII) au fost obținute prin introducerea la nivelul N_4 a unei entități hidrofile reprezentate prin resturi de acizi dicarboxilici, care conferă moleculei un caracter acid, legat de un anumit grad de ionizare în condițiile fiziologice, fapt care a avut drept consecință o diminuare a absorbției de la nivelul tractului digestiv

Tabelul 7.5

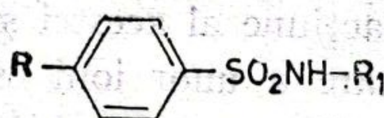
Antiseptice intestinale derivați halogenați ai 8-hidroxi-chinolinei

Structure 7 XLI: 8-hydroxyquinoline skeleton with substituents R (position 2), R_1 (position 5), R_2 (position 7), OR_3 (position 8).

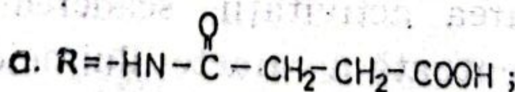
7 XLI

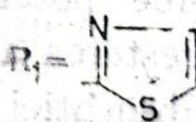
Denumirea	*R*	R_1	R_2	R_3
Chinozol — compus părinte-	H	H	H	H
Iodoxin	H	I	I	H
Broxichinolină	H	Br	Br	H
Brobenzoxaldină	CH_3	Br	Br	COC_6H_5
Clorchinaldol	CH_3	Cl	Cl	H
Vioform	H	Cl	I	H
Yatren	H	SO_3H	I	H

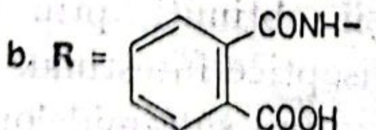
Aplicabilitate clinică au dobîndit în special succinilsulfatiazolul (7.XLIIa), ftalilsulfatiazolul (7.XLIIb), ftalilsulfacetamida (7.XLIIc) și salazopirina (7.XLII d), medicamentul de elecție în tratamentul colitei ulceroase.

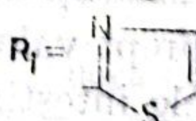


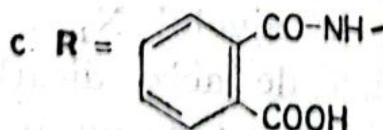
7. XLII

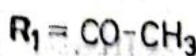


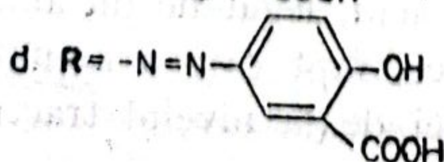


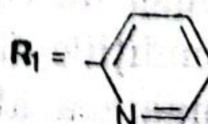












7.6. LOCALIZAREA PE PIELE, MUCOASE ŞI PE PLACA DENTARĂ

La abordarea căii cutanate se recurge adeseori fie pentru instituirea unor tratamente antireumatismale, fie pentru favorizarea circulaţiei periferice dar, mai ales, pentru tratamentul unor afecţiuni dermatologice. Un rol important în dermatologia modernă revine corticosteroizilor. În scopul realizării unei terapii eficiente, se pune însă problema utilizării unui corticosteroid, ale cărui efecte să se exercite exclusiv la nivelul tegumentelor şi la care să nu devină manifeste efectele sistemice. Rezultate bune s-au obţinut prin introducerea în molecula cortizolului a

Tabelul 7.6

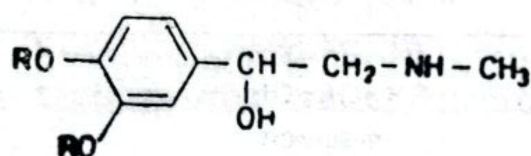
***Prodrug*-uri destinate aplicării locale pe piele**

$CH_2-OCO-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ (structură) VALERAT DE HIDROCORTIZON aplicat extern antiinflamator	COR (structură chinolinică, C_6H_5) $R = -OCH_2-CH=CH_2$ ATOQUINOL $R = -NH-COOC_2H_5$ FANTAN DERIVAŢI DE CINCOFEN aplicaţi extern, antireumatici
COOR, OH (structură) ESTERI AI ACIDULUI SALICILIC aplicaţi extern ca antireumatici	$R = -CH_2-CH_2-OH$ RHEUMACYL $R = -CH_2COOC_2H_5$ SALENAL $R = -CH_2-$(furil) TRANVASIN
COOR, N (structură) ESTERI AI ACIDULUI NICOTINIC aplicaţi extern ca rubrefianţi	$R = -CH_2-$(furil) TRAFURIL $R = -H_2C-$(fenil) RUBRIMENT $R = -H_2C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ NICOTHERM

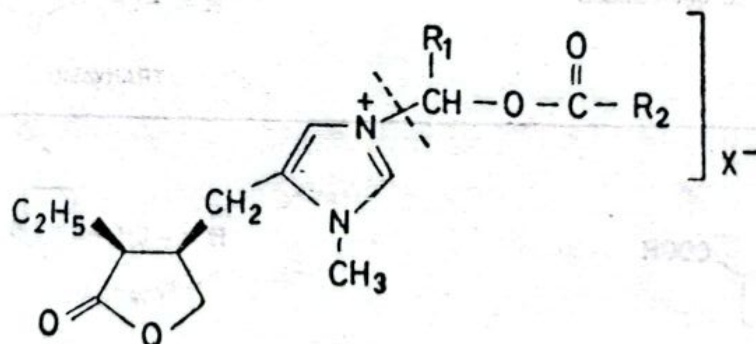
unor entități lipofile, reprezentate prin esteri cu viață scurtă, care sînt rapid inactivați, dacă pătrund în circulația sistemică fiind preferați din acest motiv altor esteri cu stabilitate metabolică crescută. În tabelul 7.6 sînt prezentate cîteva modalități de obținere a unor *prodrug*-uri cu potențial antiinflamator, antireumatismal și vasodilalator, destinați uzului extern.

Esterificarea celor doi hidroxili fenolici ai epinefrinei (7.XLIII a) cu acidul pivalic au dus la o-epinefrină cu acțiune locală, un *prodrug* selectiv (7.XLIIIb) utilizat, cu bune rezultate, în tratamentul glaucomului. Compusul este mult mai bine absorbit, aplicat local, decît epinefrina și este de 100 ori mai activ. Eliberarea epinefrinei se face lent la nivelul mucoasei oculare ceea ce are drept consecință reducerea efectelor secundare cardiovasculare nedorite [14].

Optimizarea efectelor pilocarpinei s-a realizat prin sintetizarea unei sări cuaternare bioreversibile cu catenă lungă (7.XLIV) [7], procedeu prin care s-a urmărit creșterea caracterului lipofil și o staționare mai îndelungată la nivelul ochiului. Soluția 0,2% de clorură de hexadecanoil-oximetilpilocarpină (R_1 = H) produce la iepuri o mioză mai puternică decît o soluție de clorhidrat de pilocarpină 2%, care, datorită caracterului hidrofil, este rapid îndepărtată de la nivelul ochiului și implicit exercită un efect mai slab.



a R = H (EPINEFRINĂ)
b R = OC–C(CH₃)₃ (PIVALAT DE EPINEFRINĂ)



7. XLIV

Utilizarea lectinelor ca molecule vehicul pentru unele enzime a fost exploatată pentru prima oară de către BARKER [cit. 12] în scopul realizării unui preparat cu posibilă aplicabilitate tera-

peutică. Lectinele sînt proteine de origine vegetală animală sau bacteriană, care au proprietatea de a aglutina celulele pe baza proprietății specifice de a se lega de zaharidele din conținutul celular.

Un caz particular de localizare pe placa dentară se bazează pe utilizarea concanavalin A-dextranazei, un produs obținut prin conjugarea concanavalinei A (lectină extrasă din planta Canavalia ensiformis) cu dextranaza.

Placa dentară constituită din dextrani, rezultați din metabolizarea parțială a zaharozei sub acțiunea bacteriilor, este considerată un important factor cariogen. Încercările de a preveni dezvoltarea plăcii dentare și inhibarea cariogenezei prin incorporarea în alimente a dextranazei, enzimă care scindează dextranii la unități de glucoză, nu a dus la rezultate satisfăcătoare. Dezavantajul constă în faptul că nu se rezolva problema staționării enzimei un timp suficient de îndelungat pe suprafața dentară pentru a-și exercita efectul, fiind antrenată de salivă.

Prin încorporarea dextranazei în concanavalina A, lectină cu specificitate față de zaharide conținînd unități de alfa-glucoză sau alfa-manoză, problema fixării enzimei pe suprafața plăcii dentare este rezolvată, ea menținîndu-se la locul de acțiune pînă la hidrolizarea totală a substratului.

Problema optimizării selectivității față de compartimentul țintă prin aplicarea principiului de utilizare a moleculelor vehicul este o problemă nouă care constituie un domeniu interesant de cercetare cu rezultate promițătoare oferind metode noi de optimizare farmacotehnică a eficienței substanțelor medicamentoase.

Monografia recent apărută sub redacția lui GREGORIADIS [12] prezintă stadiul actual al cercetărilor în acest domeniu, aplicațiile rezultatelor în medicină și biologie.

BIBLIOGRAFIE

1. von ARDENNE, M.: *Cell-kinetic and pharmakokinetic aspects in the use and further development of cancerostatic drugs*, în *Progress in drug research*, vol. 20, (Ed., E. Jucker), Birkhäuser Verlag, VBasel, Stuttgart (1976), 521–572.

2. von ARDENNE, M. și REITNAUER, P. G.: *Tumor pH und pH-abhängige Giftung von Krebs-Chemotherapeutika*, Pharmazie, *32* (1977) 74–75.

3. ARIENS, E. J.: *Drug design and cancer*, în *Pharmacological basis of cancer chemotherapy*, 27-Annual Symposium on fundamental cancer research (1974) (Ed., Williams co. Wilkins Company,), Baltimore (1975) 127—152.
4. ARIENS, E.J.: *Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulation* în *Drug Design*, vol. II, Academic Press, New-York—London, (1971).
5. BODOR, N., SHEK, E. și HIGUCHI, T.: *Improved delivery through biological membranes* 1. *Synthesis and properties of 1-methyl-1,6-dihydropyridine-2-carbaldoxime, a pro-drug of N-methyl-pyridinium carbaldoxime chloride*, J. Med. Chem., *19* (1976) 102—107.
6. BODOR, N., SHEK, E. și HIGUCHI, T.: *Improved delivery through biological membranes. 2. Distribution, excretion and metabolism of N-methyl-1,6-dihydropyridine-2-carbaldoxime hydrochloride, a pro-drug of N-methyl-pyridinium-2-carbaldoxime chloride*, J. Med. Chem., *19* (1976) 108—112.
7. BODOR, N.: *Novel approaches for the design of membrane transport properties of drugs*, în *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., B. Reche), A.P.A. Washington (1977) 98—135.
8. BORGMAN, R. J., PHILLIPS, J. J.Mc. STITZEL, R. E. și GOODMAN I. J.: *Synthesis and pharmacological of centrally acting dopamine derivatives and analogs in relation to Parkinson's disease*, J. Med. Chem., *16* (1973) 630—633.
9. CONNORS, T. A., COX, P. J., FARMER, P. B., FOSTER, A. B. și JARMAN, M.: *Some studies of the active intermediates formed in the microsomal metabolism of cyclophosphamide and iphosphamide*, Biochem. Pharmacol., *23* (1974) 115—119.
10. DRUCKREY, H. și RAABE, S.: *Organspezifische Chemotherapy des Krebses (Prostata-Karzinom)*, Klin. Wschr., *30* (1952) 882 886.
11. DUMOND, P.: *Tendances nouvelles en chimie therapeutique*, J. Pharm. Belg., *34* (1979) 361—373.
12. GREGORIADIS, G.: *Drug carriers in biology and medicine*, Academic Press, London—New York—San Francisco (1979).
13. HAMACHER, H.: *Chemotherapy des Krebses-Wirkungsmechanismen und Selektivität der Antineoplastika. II.* *Dtsche* Apoth. Ztg., *118* (1978) 284—291.
14. HUSSAIN, J. și TRUELOVE, J. E.: *Pro-drug approaches to enhancement, of physico-chemical properties of drugs. IV Novel epinephrine pro-drug* J. Pharm. Sci., *65* (1976) 1510—1512.
15. JOHANSSON, J. C., LINDBORG, B. DAHLBOM, R. ROSS, S.B. și AKERMAN, S.A,B.: *Cyclizing compounds. 2. Tertiary N-[2-(2,6-dimetylphenoxyl)-ethyl]-N-haloalkylamines with local anesthetic action*, Acta. Pharm. Suec., *10* (1973) 199—208.
16. JULIANO, P.L.: *Renaissance of the magic bullet*, Pharmacy International, *1* (1980) 41—45.
17. LINDBORG, B. JOHANSSON J.G. și DAHLBOM, R.: *Cyclizing compound. IV. Tertiary N-[2(345-trimetoxy -benzoyloxy)-ethyl]-N-haloalkylamines with hemicholinium-like activity*, Acta. Pharm. Suec., *11* (1974) 401—409.
18. KUTTER, E., HERZ, A., TESCHEMACHER, H. J. și HESS, R.: *Structure activity correlations of morphine-like analgesics based on efficiences following intravenous and intraventricular application*, J. Med. Chem., *13* (1970) 801—805.
19. OEHLKE, J.: *Darstellung von 6-Mercaptopurin-glucuroniden*, Pharmazie, *33* (1978) 250—253.
20. OEHLKE, J.: *Darstellung von Desoxycholsäure-glucuroniden*, Pharmazie, *34* (1979) 383—386.
21. PINDER, R. M.: *Possible dopamine derivatives capable of crossing the blood-brain barrier in relation to Pakinsonism*, Nature, *228* (1970) 358.

22. ROCHE, B.E.: *Structural aspects of selective distribution*, în *Design o ; bio-pharmaceutical properties through pro-drugs and analogs* (Ed., E. B. Roche), A.P.A., Washington (1977) 27—45.
23. ROSS, B. S., JOHANSSON, J. G., LINDBORG, B. şi DAHLBOM, R.: *Cyclizing compounds. 1. Tertiary N-(2-bromobenzyl)-N-haloalkylamines with adrenergic blocking action*, Acta Phar. Suec., *10* (1973) 29—42.
24. ROSS, B. S., SANDBERG, R., AKERMAN, B. A., DONLIJ, K. E., STENING, G. şi SVENSSON, S.: *Cyclizing compounds. 3. Local anesthetic action of N-(α-haloalkyl)-N-methylamino-aceto-2,6-xylides*, J. Med. Chem., *16* (1973) 787—790.
25. SHEK, E., HIGUCHI, T. şi BODOR, N.: *Improved delivery through biological membranes.. Delivery of N-methylpyridine-2-carboxaldoxime chloride through the blood-brain barrier in its dihydropyridine pro-drug form*, J. Med. Chem., *19* (1976) 113—117.
26. STELLA, V.: *Pro-drugs and site-specific drug delivery*, J. Med. Chem., *23* (1980) 1275—1282.
27. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overwiev and definition*, în *Pro-drugs as novel delivery systems* (Ed., T. Higuchi şi V. Stella), ACS Symp. series, Washington (1975) 1—116.
28. WORKMAN, P. DOUBLE: J. A.: *Drug latentiation in cancer chemotherapy*, Biomedicine, *28* (1978) 255—262.

8. PRELUNGIREA DURATEI DE ACȚIUNE A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

Modularea structurii moleculare a substanțelor medicamentoase privind optimizarea relației concentrație—timp s-a abordat în majoritatea cazurilor pentru prelungirea timpului de acțiune, care implică o serie de avantaje ca: reducerea dozei totale de medicament pentru un tratament, minimalizarea reacțiilor secundare și adverse, creșterea intervalului între două administrări, eliminarea efectelor de vîrf și de scădere, comune substanțelor cu activitate scurtă, depășirea barierelor psihologice de necooperare a bolnavului datorită numărului de administrări, mai ales, în timpul nopții.

Modalitățile de rezolvare ale acestui obiectiv sînt atît de ordin farmaceutic, cît și de ordin molecular. Modularea proprietăților biofarmaceutice ale principiului activ, în acest scop, s-a realizat prin sinteza analogilor, *prodrug*-urilor, sărurilor greu solubile și rezinaților.

Principial, optimizarea duratei de acțiune se axează pe creșterea caracterului lipofil și/sau a stabilității față de procesele de bioinactivare în cazul analogilor, pe retardarea bioreversibilității *prodrug*-urilor și pe reducerea solubilității în apă a sărurilor aplicate i.m. sau s.c., avînd în vedere că relația concentrație—timp depinde în mare măsură de K_a, K_{el}, V_d.

8.1. ANALOGI

În cadrul analogilor obținuți prin modificări scheletale și sau înlocuiri de funcții, *design*-ul este dominat de condiția ca derivatul sintetizat să păstreze bioactivitatea specifică a compusului părinte (cap. 2.1.1).

8.1.1. OPTIMIZAREA LIPOFILICITĂȚII

Optimizarea lipofilicității se realizează după principiile expuse la cap. 6.1.2.2., prin introducerea de grupări lipofilizante, eliminarea grupărilor polare sau mascarea ireversibilă a aces-

tora. Creşterea lipofilicităţii contribuie la modificarea absorbţiei, distribuţiei şi eliminării. Ea conferă analogului un comportament favorabil pentru prelungirea activităţii biologice prin creşterea absorbţiei, dirijarea substanţei lipofile spre ţesuturile adipoase, legarea mai intensă de proteinele plasmatice, retardarea eliminării prin ultrafiltrare glomerulară, facilitarea eliminării biliare, adesea cuplată cu reabsorbţia intestinală. O importanţă deosebită revine depozitării în ţesuturile adipoase şi alte organe bogate în lipide şi mai ales legării de proteinele plasmatice.

Dirijarea şi depozitarea substanţelor medicamentoase în ţesuturi bogate în lipide au loc cu uşurinţă pentru substanţele lipofile cu un coeficient de partiţie $lgCP > 2$. Se depozitează, în general, derivaţii halogenaţi, eterii, derivaţii tiobarbiturici. Acţiunea prelungită se datoreşte eliberării treptate din ţesutul adipos şi protecţiei oferite de ţesut faţă de procesele de bioinactivare. Acumularea în depozitele adipoase poate avea însă şi consecinţe contrare. Astfel, tiobarbituricile anestezice prezintă o activitate scurtă tocmai datorită depozitării rapide în ţesutul adipos; stocarea conducînd la efecte nedorite.

8.1.1.1. LEGAREA DE PROTEINELE PLASMATICE

Legarea substanţelor medicamentoase de proteinele plasmatice denumite şi receptori „silenţioşi" sau „muţi", protejează substanţa medicamentoasă de procesele de metabolizare şi eliminare, prin ultrafiltrare glomerulară, contribuind, în mod semnificativ, la prelungirea efectului. Complexul proteină -substanţă medicamentoasă ($P-S$), inactiv, cedează treptat forma liberă, activă (S), pe măsura pierderii sale din sistem, forma legată şi forma liberă fiind într-un echilibru permanent, supus legii acţiunii maselor.

Determinarea concentraţiei formei legate şi a formei libere de substanţă medicamentoasă se efectuează aplicînd electroforeza, gelcromatografia, ultrafiltrarea, ultracentrifugarea, dializa, iar pentru antibiotice, şi testul de difuzie în agar în prezenţa şi absenţa albuminei. Metodele de determinare, valoarea acestora şi legile care guvernează legarea substanţei medicamentoase de proteinele plasmatice au fost referate recent de SCHOLTAN [46]. Aceste legi aparţin teoriei formării combinaţiilor complexe medicament-polimeri prezentate de SIMIONESCU şi GORDUZA [48].

Procesul legării de proteinele plasmatice este determinat de proprietăţile fizico-chimice ale partenerilor, de prezenţa sau

absența sarcinilor electrice, de natura și configurația sterică a grupărilor funcționale. Forțele de asociație intermoleculare cunoscute sînt de tipul interacțiunilor coulombiene și Van der Waals și, mai ales de tipul particular al forțelor de dispersie (London) [48]. privind asocierea moleculelor nepolare în mediu apos, denumite interacțiuni hidrofobe [35, 36].

Interacțiunea hidrofobă are loc în soluție apoasă prin modificarea gradului de solvatare al substanței medicamentose. Ea este datorată tendinței de asociere a grupărilor nepolare ale moleculelor pentru a-și reduce suprafața de contact cu apa. Moleculele nepolare se apropie la o distanță egală cu legătura Van der Waals [8]. Tendința grupărilor nepolare de a se apropia este însoțită de un efect entropic, respectiv de dezorganizarea în sistem a moleculelor de apă, asociate prin legături de hidrogen. Creșterea entropiei constituie factorul favorizant care oferă energia necesară pentru stabilirea interacțiunii hidrofobe [36, 46].

Legăturile de hidrogen sînt mai puțin implicate fapt dovedit de SCHOLTAN [42] prin exemplul cicloserinei care, deși, are o capacitate mare de-a forma legături de hidrogen, nu se leagă de albumine.

Rolul important al interacțiunii hidrofobe în legarea de proteinele plasmatice a fost relevat de corelările semnificative obținute între grupările hidrofobe: alchilice, alcoxilice și a halogenilor din molecula substanței medicamentoase și capacitatea de legare pe proteine (K) (tabelul 8.1).

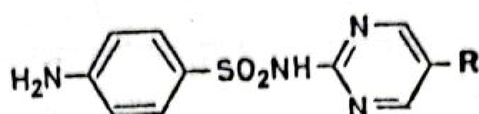
Astfel, cercetările efectuate în seria sulfapirimidinelor (8.I) [43, 44, 45, 46] au confirmat că, legarea de proteinele plasmatice crește considerabil prin introducerea grupărilor hidrofobe: alchilice, alcoxilice și a halogenilor. Capacitatea de legare este proporțională cu creșterea catenei în cazul sulfapirimidinelor substituite cu alchili și alcoxili și cu masa halogenului pentru sulfapirimidinele halogenate [43].

Aceleași legități se observă și din corelarea procentului de legare cu coeficientul de partiție în seria penicilinelor [6, 42, 45] (tabel 8.2), tetraciclinelor [42, 45], steroidelor [47], sulfamidelor [22, 45] și a altor compuși heteroaromatici [45].

Prezența unei grupări alcoolice în poziția alfa a catenei laterale scade caracterul hidrofob și totodată procentul de penicilină legată, datorită caracterului puternic polar. Aceeași influență se manifestă și în cazul grupării aminice. Ampicilina (α-aminobenzilpenicilina) se leagă doar 18% de proteinele plasmatice [40]. Rezultate analoage s-au obținut și în seria steroidelor, cardenolidelor, glicozidelor, substituite cu grupări oxidril sau amină [45].

Tabelul 8.1

Capacitatea de legare (K) de serul uman a derivaților alcoxi (alchil)(halo)-2-sulfapirimidinelor la 37° (după SCHOLTAN [43])



8 I

R	(K)	$\Delta F°$ cal/mol
H	0,75	4430
CH_3	4,1	5480
C_2H_5	9,5	6000
iC_3H_7	28,8	6700
C_5H_{11}	237	8010
C_6H_{13}	280	8070
OCH_3	5	5640
OC_2H_5	19	6400
OC_3H_7	60	7100
iOC_3H_7	14,5	6240
OC_4H_9	120	7550
Cl	17	6370
Br	34	6770
I	118	7550

Tabelul 8.2

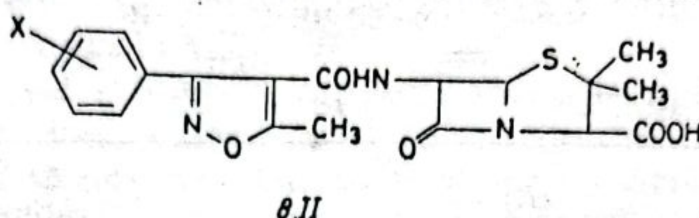
Corelarea procentului de legare al penicilinelor cu coeficientul de partiție (după BIRD și NAYLER [6])

Denumirea penicilinei	lg CP	Penicilina legată
α-Hidroxibenzilpenicilină	1,31	53,2
Benzilpenicilină	1,76	60,7
α-Fenoximetilpenicilină	2,01	79,5
α-Fenoxietilpenicilină	2,19	81,5
α-Fenoxipropilpenicilină	2,58	86,1
α-Fenoxiizopropilpenicilină	2,68	92,5
n-Heptilpenicilină	3,32	92,4
Cloxacilină	2,44	91,4
Dicloxacilină	2,83	97,0

Legarea de proteinele plasmatice poate fi trasată prin utilizarea constantei de substituent π Hansch sau a constantelor fragmentale „f" Nys Rekker și „f" Leo (cap. 6.1.2.1). Asemenea corelări sînt redate în seria izoxazolilpenicilinelor (8.II) (tabelul 8.3).

Tabelul 8.3

Corelarea constantei de substituent π* cu procentul de legare pe proteinele plasmatice în seria izoxazolilpenicilinelor (după BIRD și NAYLER [6])



8.II

X	π*	% observat	% calculat
H	0	93,0	89,7
2F	−0,14	91,0	87,7
2,6−F_2	−0,28	91,5	85,2
2−Cl	0,41	94,0	94,4
3−Cl	0,61	97,0	95,8
4−Cl	0,54	96,0	95,1
2,6−Cl_2	0,82	97,0	97,0
3,5−Cl_2	1,22	99,0	98,2
2−Br	0,58	94,0	95,6
4−Br	0,60	95,2	95,7
2−Cl, 6−F	0,27	94,7	93,2
2−Br, 6−F	0,44	93,0	94,5
2−Br, 6−Cl	0,99	96,0	97,6
2−Cl, 3−OH	0,56	93,6	95,4
2−Cl, 4−OH	0,52	96,5	95,2
2−Cl, 5−OH	0,56	89,0	95,4
2−Cl, 4−NO_2	0,02	81,5	90,1
2−Cl, 5−NO_2	0,05	80,0	90,5
4−OH	0,11	94,7	91,3
3−NH_2	−0,48	81,0	80,7
4−NH_2	−0,46	86,0	81,2
3−NO_2	−0,36	89,5	83,5
4−NO_2	−0,39	79,0	82,8

* Valorile au fost calculate din valorile măsurate pentru derivații nitrobenzenilor

Procentul de legare determinat *in vitro* nu presupune cu certitudine prelungirea timpului de acțiune. *In vivo* intervin procese de intercondiționare între care metabolizarea și eliminarea se implică cu prioritate.

Semnificativă este stabilitatea complexului *P—S*, viteza sa de disociere, care depinde de viteza pierderii formei libere din sistem prin metabolizare și excreție. Astfel, deși sulfadiazinele metilate (8.III b, c, d) au un procent ridicat de legare pe proteinele plasmatice (77—86%), ele prezintă un timp de înjumătă-

ţire scurt, de 7 ore. În schimb, sulfadiazinele metoxilate (8.III e—j), la un procent de legare asemănător, (77—99%) au un timp de înjumătăţire mult mai mare, de 37—150 ore. Pentru acest motiv, în terapeutică, s-au impus, ca sulfamide depozit, sulfamidele metoxilate, cu deosebire în poziţiile 5 şi/sau 6 (tabelul 8.4).

Prelungirea activităţii sulfamidelor este determinată în mare măsură de procesele de excreţie. Un rol important revine fenomenului de reabsorbţie tubulară a formei libere nemetabolizate-care decurge dependent de caracterul lipofil şi de gradul de disociere al sulfamidei, condiţionat de pH-ul compartimentului renal. Cu cît gradul de disociere este mai redus şi specia neionizată mai lipofilă cu atît reabsorbţia este mai mare. În aceste cazuri, adaptarea valorilor pK_a ale substanţelor medicamentoase prin modulare moleculară, utilizînd constantele de substituent σ Hammett este deosebit de utilă.

Determinarea centrelor de legare în cadrul celor doi parteneri, proteina (*P*) şi substanţa medicamentoasă (*S*), prin metoda spectrelor RMN, a relevat importanţa sistemelor aromatice pentru interacţiunea hidrofobă. FISCHER şi JARDETSKY [21] urmărind modificările diferenţiale ale timpilor de relaxare în spectrele RMN ale penicilinelor, conduse în prezenţa şi absenţa serumalbuminei, au dovedit că locul principal de legare al penicilinelor este nucleul benzenic din catena laterală. Oxacilina care are un ciclu izoxazolic în plus se leagă mai puternic de albumină (fig. 8.1).

Importanţa restului aromatic a fost subliniată şi de SCHOLTAN [42] prin corelarea coeficientului de legare (*K*) cu numărul ciclurilor aromatice în seria penicilinelor, chinolinelor, acridinelor, sulfamidelor, tetraciclinelor. S-a apreciat că pentru sulfamide, centrul de legare este reprezentat de restul p-amino-fenil.

Studiile lui KLOTZ [29] şi SWANEY [54] au dovedit că, în cazul sulfamidelor, formele anionice interacţionează cu locurile cationice ale proteinelor, evidenţiate la nivelul azotului protonat din ciclul triptofanului [54].

Dependenţa procentului de legare al sulfamidelor de pH atestă participarea sarcinilor electrice ale partenerilor la formarea legăturii [1], respectiv existenţa interacţiunilor electrostatice. De asemenea, s-a demonstrat că în interacţiunea fenobarbitalului cu proteinele se pot distinge cele două tipuri de legare, un tip pentru speciile ionizate şi alt tip pentru speciile neionizate. Prezenţa ambelor tipuri de interacţiuni (hidrofobă şi electrostatică) este posibilă pentru majoritatea substanţelor medicamentoase.

Tabelul 8.4

Timpul de înjumătățire, pK_a-ul și % de legare pe proteinele plasmatice ale unor metoxi (metil) sulfadiazine (după STRULLER [53])

$H_2N-C_6H_4-SO_2NHR$

8 III

R	Denumirea sulfamidei	pK_a	% leg. proteine	T/2 ore
a	2- sulfanilamidopirimidina Sulfadiazina	6,4	45(60)	17
b	4-metil-2-sulfanilamido-pirimidina Sulfamerazina	7	75	24
c	4,6-dimetil-2-sulfanilamidopirimidină Sulfadimidina	7,4	80	7
d	2,6-dimetil-4-sulfanil-amidopirimidina Sulfisomidina	7,4	86	7
e	5-metoxi-2-sulfanil-amidopirimidina Sulfametina	7	87	37
f	2,6-dimetoxi-4-sulfanila-midopirimidina Sulfadimetoxina	6,1	99	40
g	5,6-dimetoxi-4-sulfanil-amidopirimidina Sulfadoxina	6,1	95	150

h	2-metil-6-metoxi-4-sulfanilamidopirimidina Sulfametomidina	6,1	—	27
i	6-metoxi-3-sulfanilamidopiridazina Sulfametoxipiridazina		90	37
j	5-metoxi-6-sulfanilamidopirazina Sulfametopirazina	6,1	77	65

În cazul substanțelor medicamentoase, puternic hidrofile, lipsite de grupări hidrofobe, cum sînt antibioticele aminoglicozidice, legarea de proteine este posibilă numai prin forțe electrostatice, între cationul aminoglicozidic și locurile anionice ale proteinelor. SCHOLTAN [46], luînd în studiu sisomicina, demon-

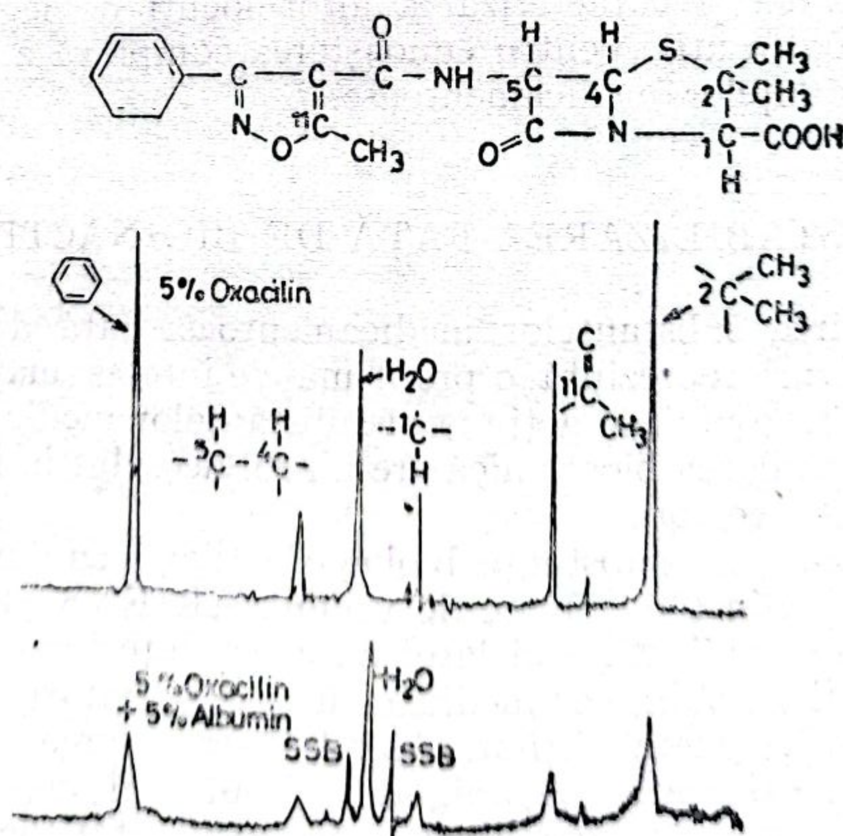


Fig. 8.1: Spectrul RMN al oxacilinei cu și fără albumină (după NAEGELE [cit. 46]).

strează lipsa interacțiunilor hidrofobe. În favoarea interacțiunilor electrostatice pledează faptul că ionii de calciu deplasează sisomicina de pe albumine. Acest efect contribuie la acțiunea sa promptă, intensă și relativ scurtă, care impune administrarea sisomicinei i.m. tot la 8 ore.

Locurile de legare pe proteinele plasmatice nu prezintă o specificitate avansată astfel că, o mare varietate de compuși care posedă un grup cationic, anionic sau proprietăți hidrofobe analoage, indiferent de specificul acțiunii biologice pot manifesta afinități asemănătoare și pot intra în competiție pentru aceleași locuri de legare [3]. Competiția decurge între substanțele medicamentoase dar și între acestea și compușii endogeni sau chiar cu substanțe inerte. Deplasarea formei libere de pe proteine conduce la creșterea disponibilității substanței respective pentru metabolizare și epurare, implicit la intensificarea efectului biologic și a riscurilor. Acest proces ridică o seamă de probleme în cazul asocierilor care sînt în centrul preocupărilor farmacologiei clinice [53].

Majoritatea cercetărilor privind legarea substanțelor medicamentoase s-au abordat pe serumalbumine. Cercetările din ultimul deceniu au luat în considerare și alte componente plasmatice relevînd importanța lipoproteinelor [5, 9, 25, 41] ca și a hematiilor [51] trombocitelor [25].

Identificarea și caracterizarea altor locuri de legare nespecifice sînt foarte utile pentru cunoașterea complexă a farmacocineticii substanțelor medicamentoase.

8.1.2. STABILIZAREA FAȚĂ DE BIOINACTIVARE

Stabilizarea substanțelor medicamentoase față de procesele de bioinactivare reprezintă o problemă de interes major, pentru prelungirea timpului de acțiune al substanțelor medicamentoase, deoarece degradarea biochimică are un rol deosebit în inactivarea și eliminarea acestora.

Realizarea unor substanțe biologic active, metabolic stabile, interesează și din alte puncte de vedere. ARIENS [4] arată că, problema are implicații mai largi cu consecințe importante asupra cercetării substanțelor medicamentoase și evitării unor efecte toxice datorate metaboliților. Astfel, extrapolarea datelor obținute în experimentul pe animale ar putea fi mai certă prin evitarea factorului de eroare datorat individualității metabolice a speciilor, iar ocolirea metaboliților toxici, ca, de exemplu, hidroxilaminele și epoxizii, rezultați prin oxidarea aminelor și a mole-

culelor aromatice, ar constitui un pas important de protejare a organismului față de efectele cancerigene ale acestora.

Optimizarea stabilității față de procesele de bioinactivare presupune cunoașterea moleculei și depistarea grupărilor vulnerabile care urmează a fi modulate. Cele mai comune și mai sensibile reacții de biotransformare sînt hidroliza legăturii ester, amidă, oxidarea grupărilor alcool, carbonil, a heteroatomilor, dezalchilarea oxidativă a alchilaminelor, dezaminarea oxidativă a aminelor, scindarea reductivă a azoderivaților.

Procedeele aplicate pentru stabilizarea metabolică a moleculei, cu rezultate semnificative privind prelungirea timpului de acțiune, sînt protejarea grupărilor vulnerabile și/sau înlocuirea lor cu alte grupări metabolic stabile sau mai puțin sensibile.

8.1.2.1. PROTEJAREA GRUPĂRILOR VULNERABILE

Cel mai frecvent procedeu de protejare a grupărilor vulnerabile: ester, oxidril, amină, constă în introducerea de resturi alchilice proximale, denumit de ARIENS [3] procedeu de împachetare *(packing)* a grupării vulnerabile. Stabilizarea se realizează prin efecte de impedimentare sterică. O stabilizare prea avansată poate conduce la inhibarea reacției enzimatice, compușii manifestîndu-se ca inhibitori enzimatici (tabelul 8.5). Astfel, acetilcolina (8.IVa), prin beta-metilare, devine mult mai stabilă față de acetilcolinesterază (tabelul 8.5). Efectul retardant al hidrolizei enzimatice se manifestă diferit la cei doi izomeri ai betametilacetilcolinei (8.IVb ; 8.IVc), fiind mai puternic pentru forma D(—) și mai slab pentru forma L(+).

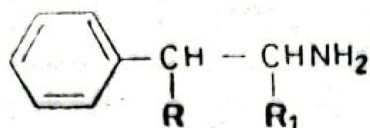
În cazul în care gruparea ester sau amidă este grefată pe un rest aromatic, fiind implicată direct în sistemul dublelor legături conjugate, introducerea de substituenți alchilici adecvați în 2 și/sau 6 poate permite o stabilizare a compusului atît prin deplasările ce rezultă în distribuția sarcinilor cît și prin efectele sterice de impedimentare a enzimei (tabelul 8.5). Abordarea constantei de substituent σ Hammett și a constantei efectului steric Taft în aceste situații permite trasarea proprietăților optime. Un rol deosebit prezintă tipul substituentului și locul substituției. Introducerea de halogeni în poziția 2 și/sau 6 poate conduce la sensibilizarea grupării ester față de hidroliza enzimatică prin efectele electronice inductive atrăgătoare ale halogenului (+I) care depășesc efectele sale electromere (—E). Introducerea de resturi metil în poziția 3 și/sau 4; 3 și/sau 5 nu afectează, într-o măsură semnificativă, reactivitatea funcției ester.

Tabelul 8.5

Efectele procedeului de împachetare asupra hidrolizei enzimatice a unor esteri biologic activi (adaptat după ARIENS [3])

Nr.	Substanța medicamentoasă			Natura enzimei Rata relativă a hidrolizei %
8.IV	$CH_3COO-CH(R)-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$	R		acetilcolinesteraza
8.IVa	acetilcolina	H		100
8.IVb	L(+) acetil-β-metilcolina	CH_3		54,5
8.IVc	D(−) acetil-β-metilcolina	CH_3		0
8.V	$H_2N-C_6H_4-COO-C(R)(R_1)-CH_2N(C_2H_5)_2$ 8.V	R	R_1	ser uman
8.Va	procaina	H	H	5,00
8.Vb	β-*metilprocaina*	H	CH_3	15
8.Vc	β-dimetilprocaina	CH_3	CH_3	0
8VI	$(2\text{-}R,6\text{-}R_1)C_6H_3-COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ 8.VI	R	R_1	ser de cal
8.VIa	benzoat de dietilaminoetanol	H	H	100
8.VIb	2-metil benzoat de dietilaminoetanol	H	CH_3	65
8.VIc	2,6-dimetil benzoat de dietilaminoetanol	CH_3	CH_3	0

Procedeul împachetării s-a utilizat, de asemenea, pentru protejarea față de oxidare a grupării oxidril (cap. 6.2.2) și a grupării aminice. Astfel, feniletilamina (8.VIIa) cu activitate slabă de stimulare a sistemului nervos central (SNC), prin introducerea grupării metil la C-alfa trece în amfetamină (8.VIIb), cu activitate puternică [3]. Rezultatele sînt comparabile cu cele obținute prin administrarea feniletilaminei cu inhibitori ai monoaminoxidazei (*MAO*), cînd acțiunea feniletilaminei crește, dovedindu-se astfel rolul protector al substituției de la C-alfa. Introducerea restului metil pe atomul de carbon de care se leagă



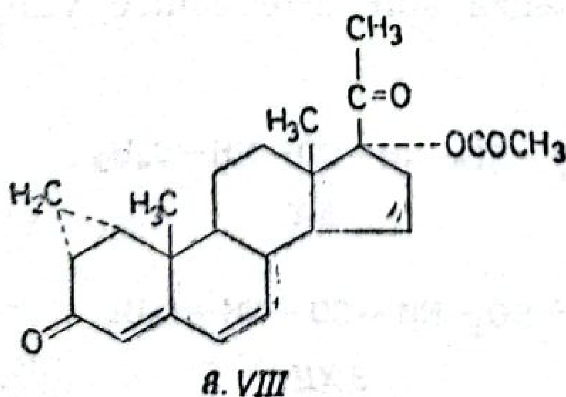
8 VII

gruparea aminică duce la fenilisopropilamina (8.VIIc) cu activitate inhibitoare asupra *MAO*.

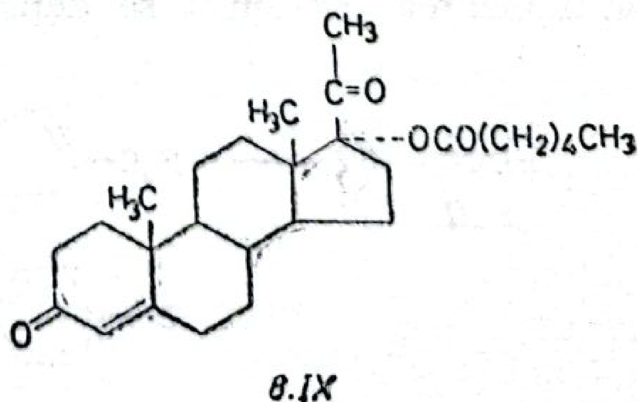
Pe lîngă procedeul „împachetării", protejarea grupării vulnerabile se poate realiza prin mascare. Obişnuit, se supun mascării grupările oxidril, carboxil, prin esterificare sau eterificare. Dependent de condiţiile structurale şi de efectele electronice ale partenerilor, gruparea ester sau eter, care rezultă prin derivatizare, poate fi bioreversibilă sau bioireversibilă.

Derivaţii bioreversibili, cu activitate prelungită, se promovează, în special, cînd gruparea vulnerabilă, care se supune mascării, face parte din entitatea bioactivă a substanţei medicamentoase. Ei se obţin după principiile prezentate la cap. 8.2.

Derivaţii bioireversibili (analogi) se abordează în majoritatea cazurilor pentru protejarea grupărilor vulnerabile care nu aparţin entităţii bioactive sau nu participă la activitatea acesteia. Ei sînt activi ca atare, nefiind condiţionaţi de procesul bioreversibilităţii. Exemple de derivaţi a căror grupări vulnerabile sînt mascate bioireversibil se întîlnesc între esterii alcoolilor terţiari bioactivi sau a acizilor bioactivi cu catena substituită la C-alfa cu resturi ramificate (acidul pivalic, fenil-alfa-izopropilacetic, fenil-alfa-terţ-butilacetic, adamantan-l-carbonic) sau acizi aromatici 2,6-dialchil substituiţi. Astfel, în cadrul steroidelor, esterificarea grupării oxidril terţiar de la C_{17}-alfa din molecula ciproteronei şi 17-alfa-hidroxi-progesteronei conduce la derivaţi stabili care acţionează ca atare. Bioireversibilitatea s-a confirmat prin investigaţii efectuate pe molecule marcate de 2-^{3}H-17-alfa-acetat de ciproteronă (8.VIII) [26] şi 4-^{14}C-17-alfa-caproat de hidroxiprogesteronă (8.IX) [28].



8. VIII



8.IX

Gruparea ester în aceste cazuri prezintă și un rol protector prin efect de „împachetare” față de grupul cetonic, metabolic sensibil, din poziția 20, deosebit de important pentru manifestarea acțiunii biologice [49].

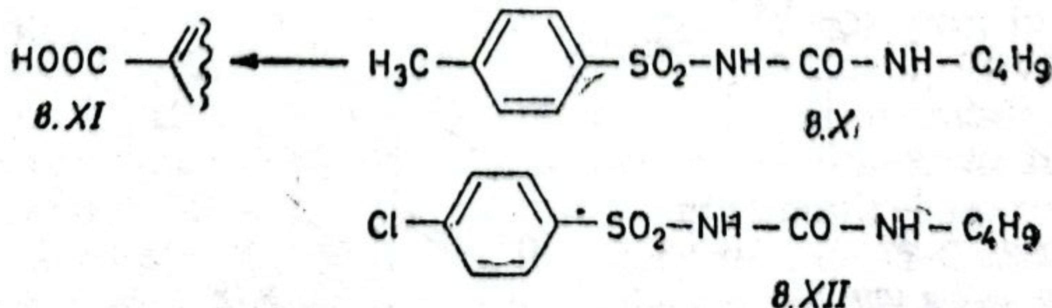
8.1.2.2. ELIMINAREA ȘI/SAU ÎNLOCUIREA GRUPĂRILOR VULNERABILE

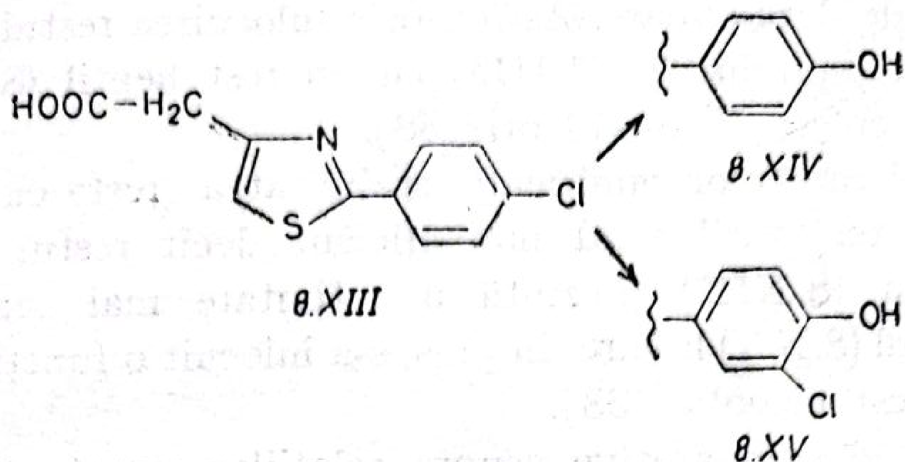
Această cale este posibilă numai cînd grupările vulnerabile nu participă la entitatea bioactivă avînd doar un rol biocinetic.

Astfel legătura se poate substitui cu amidă, mai puțin sensibilă la degradare [3]. Amida introduce însă posibilitatea formării legăturilor de hidrogen între hidrogenul azotului amidic și oxigenul carbonilic, care nu este întotdeauna compatibilă cu activitatea substanței părinte. Analogul amidic al acetilcolinei este practic lipsit de activitate. În cazul procainei, virajul la amidă a fost util, cel puțin, în ceea ce privește acțiunea antiaritmică prelungită [3].

Introducerea clorului în locul grupărilor metil de pe nucleul aromatic sau direct pe nucleul aromatic, în vederea protejării acestora de oxidare este o metodă utilizată larg în *design*-ul medicamentelor cu activitate prelungită. Astfel, tolbutamida (8.X), antidiabetic, se metabolizează rapid la nivelul grupării metil trecînd prin alcool la aldehidă și acid (8.XI). Prin introducerea clorului [56] se obține clorpropamida (8.XII) mult mai stabilă.

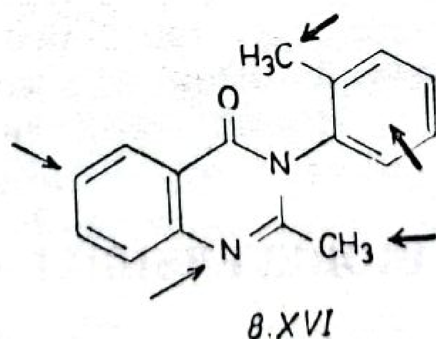
Cercetări recente au relevat faptul că, în unele cazuri, introducerea halogenului nu conferă o stabilitate prea avansată [38]. Halogenul poate suferi procese de biotransformare fiind înlocuit cu gruparea oxidril sau chiar deplasat pe nucleu în vecinătatea poziției anterioare care se hidroxilează. Aceasta denotă că, metoda halogenării nu se pretează la o generalizare prea largă [38]. Astfel, acidul fenclozinic (8.XIII) se metabolizează în derivatul fenolic (8.XIV) și o-clorfenolic (8.XV). În aceste cazuri, clorurarea poate fi aplicată pentru protecția restului aromatic, dacă metabolizarea moleculei se deplasează spre alte centre vulne-



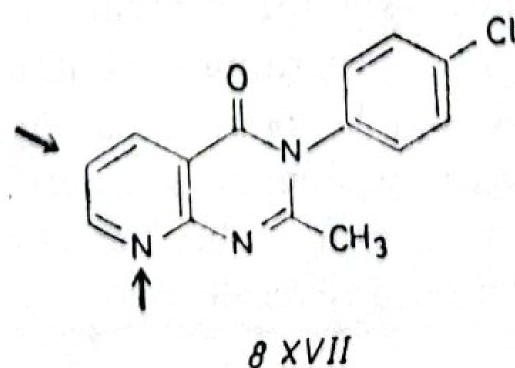


rabile. Aceste centre, existente sau introduse în moleculă, nu trebuie să altereze entitatea bioactivă. Necesitatea unui număr mai mare de modulări implică mai multe capcane, motiv pentru care sînt puţine realizări. Un exemplu pozitiv este oferit de modularea metaqualonei (8.XVI), din molecula căreia s-a înlăturat un rest metil; s-a introdus clorul pe restul fenil şi s-a înlocuit nucleul benzenic, din sistemul heterociclic, cu piridina. (8.XVII). Metabolizarea este astfel deplasată spre heteroatomul piridinei care trece cu uşurinţă la N → oxid fără a altera acţiunea. Din contră, activitatea creşte de şase ori [38].

O metodă cu rezultate bune pentru prelungirea activităţii este oferită de înlocuirea resturilor scurte, normale ale alchilaminelor, alcoxizilor, cu resturi lungi sau, mai ales, cu resturi ramificate care oferă analogilor o stabilitate mai mare faţă de



8.XVI

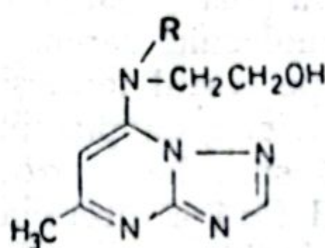


8 XVII

fenomenul de dezalchilare. Astfel, prin înlocuirea restului etil din molecula trapidilului (8.XVIIIa) cu un rest heptil (8.XVIIIb), activitatea crește de 6—10 ori [38].

În cazul catenelor ramificate, stabilitatea crește cu ramificarea, restul terț-butil fiind mai eficient decît restul izopropil. Izoprenalina (8.XIX) prezintă o activitate mai scurtă decît salbutamolul (8.XX) la care, în plus, s-a înlocuit o funcție fenolică printr-un rest alcoolic [38].

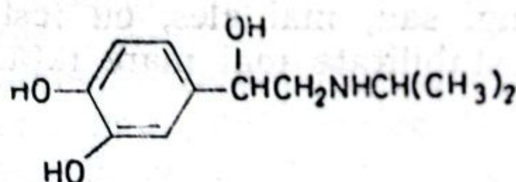
Cercetările comparative asupra relațiilor structură-biotransformare, efectuate în cadrul unor serii de compuși înrudiți oferă în prezent noi direcții de abordare în prospectarea substanțelor medicamentoase.



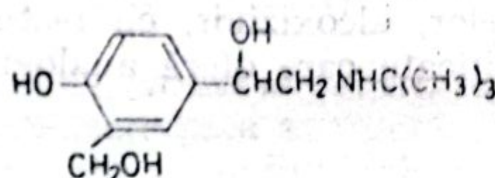
a) $R = CH_2CH_3$

b) $R = (CH_2)_6CH_3$

8.XVIII



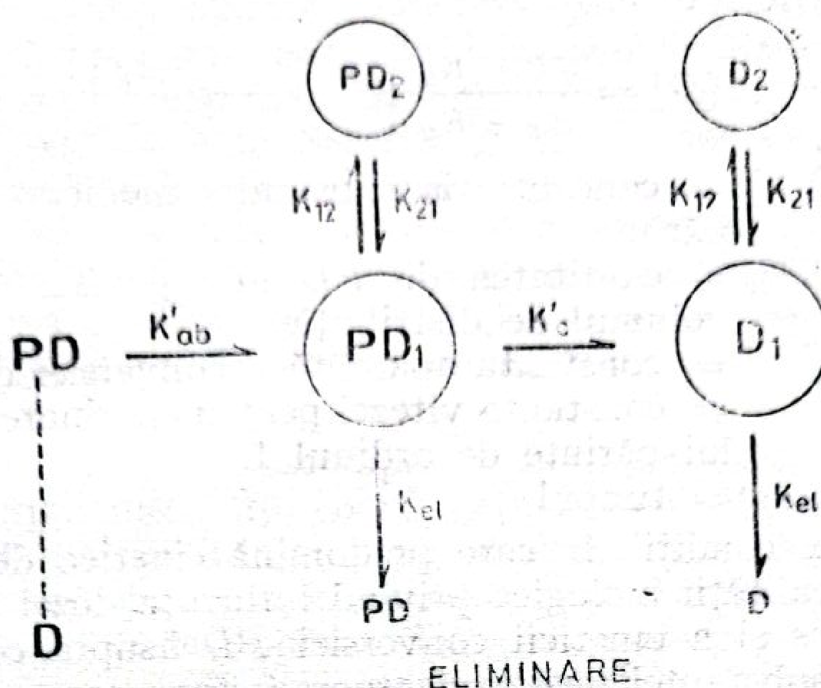
8.XIX



8.XX

8.2. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI (*Prodrug*-uri)

Spre deosebire de *design*-ul derivaților de tip *prodrug* cu bioreversibilitate rapidă, programate pentru optimizarea biodisponibilității sistemice sau la locul țintă, în cazul *prodrug*-urilor cu activitate prelungită problema se complică prin coexistența *prodrug*-ului intact și a compusului bioactiv, datorită bioreversibilității treptate, lente. Procesele care au loc sînt ilustrate în schema următoare:



Schema 8.1 : Farmacocinetica derivaților bioreversibili cu activitate prelungită (după NOTARI [37]).

Din schemă se observă că modularea moleculei substanței medicamentoase (D) ca *prodrug* (PD) se poate efectua dacă se au în vedere, pe lîngă procesele de absorbție și de conversie, pierderile care au loc prin procesele de distribuție și eliminare, proprii *prodrug*-ului intact, cît și efectele secundare și adverse pe care acesta le manifestă.

Optimizarea duratei de acțiune a substanțelor medicamentoase sub forma derivaților de tip *prodrug* utilizează aceleași procedee ca și în cazul *prodrug*-urilor cu bioreversibilitate rapidă (cap. 2.2). Deosebirea constă în faptul că, proentitățile introduse pentru derivatizarea entităților bioactive sau a grupărilor folosite pentru dirijarea procesului de conversie trebuie alese, în așa fel, ca, prin efectele lor electronice și/sau sterice, să conducă la reducerea vitezei de conversie a *PD* la compusul bioactiv (*D*).

Condiția majoră constă în programarea conversiei de așa manieră încît să se asigure permanent compusul părinte în concentrația minimă eficientă. Derivatul bioreversibil care nu realizează concentrația minimă eficientă rămîne inactiv.

Concentrația sanguină a substanței medicamentoase active, asigurată prin conversia *prodrug*-ului, poate fi trasată aplicînd analiza compartimentală. Astfel pentru cazul cel mai simplificat, în care *PD* se absoarbe rapid, iar eliminarea sa este neglijabilă, concentrația sanguină a substanței părinte (cedate) se

poate aprecia pe baza ecuației modelului deschis monocompartimentat (81).

$$[D] = \frac{[PD]_0 K_H}{K_E - K_H}\left(e^{-K_H t} - e^{-K_E t}\right) \qquad \text{ec. 8.1}$$

în care: $[D]$ = concentrația substanței medicamentoase părinte

$[PD]_0$ = cantitatea de PD în organism divizată de volumul de distribuție

K_H = constanta aparentă a conversiei de ordinul I

K_E = constanta vitezei pentru eliminarea compusului părinte de ordinul I.

t = timpul

În aceste condiții, în care predomină cinetica de ordinul I, simularea realității biologice privind influența dozei administrate intravenos și a cineticii conversiei PD asupra concentrației sanguine a substanței medicamentoase active, care rezultă după conversie, este prezentată în fig. 8.2.

Reprezentarea grafică ilustrează cinci cazuri ipotetice: *A, B, C, D, E*, pentru care s-au presupus următorii parametrii:

Concentrația *PD*, administrat intravenos = 100 unități/ml, pentru cazurile *A, B, C, D* și de 5 ori mai mare (500 unități/ml) pentru cazul E. T/2 al conversiei pentru: *A*→Ø ore; *B*: 0,5 ore; *C*: 1,15 ore; *D*: 6,9 ore și *E*: 6,9 ore.

T/2 al eliminării substanței părinte 2,4 ore.

Concentrația minimă eficientă 20 unități/ml.

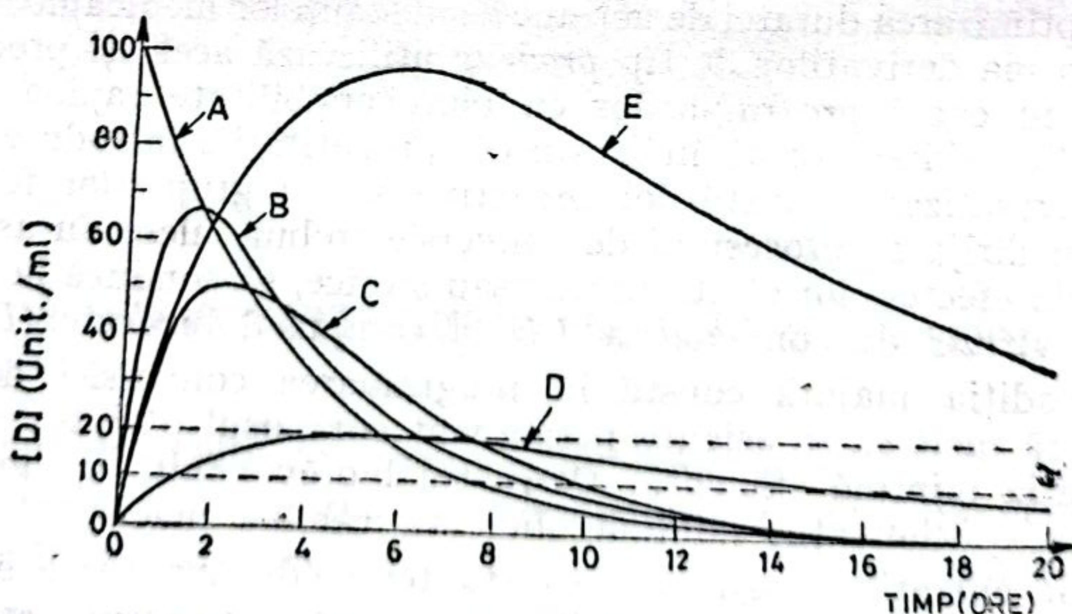


Fig. 8.2: Influența dozei și cineticii conversiei *prodrug*-ului asupra concentrației substanței părinte în condițiile unui model deschis monocompartimentat pentru 5 cazuri ipotetice (după MOROZOWICH și colab. [34]).

Se observă că, pentru cazurile *B*, *C*, *D*, concentrația sanguină a substanței părinte, eliberată prin conversie, prezintă valori de vîrf, progresiv mai mici decît pentru cazul A, dar mai mari pentru o perioadă mai lungă de timp. Concentrația minimă eficientă se realizează în cazurile *A*, *B*, *C*, dar nu este atinsă de curba *D* cu T/2 de 6,9 ore. Prin creșterea dozei de 5 ori (curba E), este posibil să se atingă nivelul concentrației inițiale a substanței părinte (curba A) pe o durată mai mare. Printr-o selectare judicioasă a vitezei conversiei și a dozei, se pot trasa parametri ideali pentru derivatul bioreversibil cu activitate prelungită.

Cazul ipotetic prezentat cuprinde mari simplificări. În majoritatea cazurilor însă, prin coexistența PD cu substanța părinte, PD se pierde parțial intact, prin eliminare sau metabolizare pe alte căi. În această situație, raportul între constanta vitezei de conversie $K_{H(PD)}$ și de eliminare $K_{E(PD)}$ a *prodrug*-ului dobîndește o importanță deosebită. Procentul substanței medicamentose părinte eliberate prin conversie este dat de relația (8.2).

$$\% \ [D] = \frac{K_{H(PD)} \cdot 100}{K_{E(PD)} + K_{H(PD)}} \qquad \text{ec. 8.2}$$

Variația procentului de substanță părinte eliberată prin conversie, dependentă de viteza conversiei *prodrug*-ului și viteza pierderii acestuia din sistem $[K_{E(PD)}]$, este ilustrată în figura 8.3.

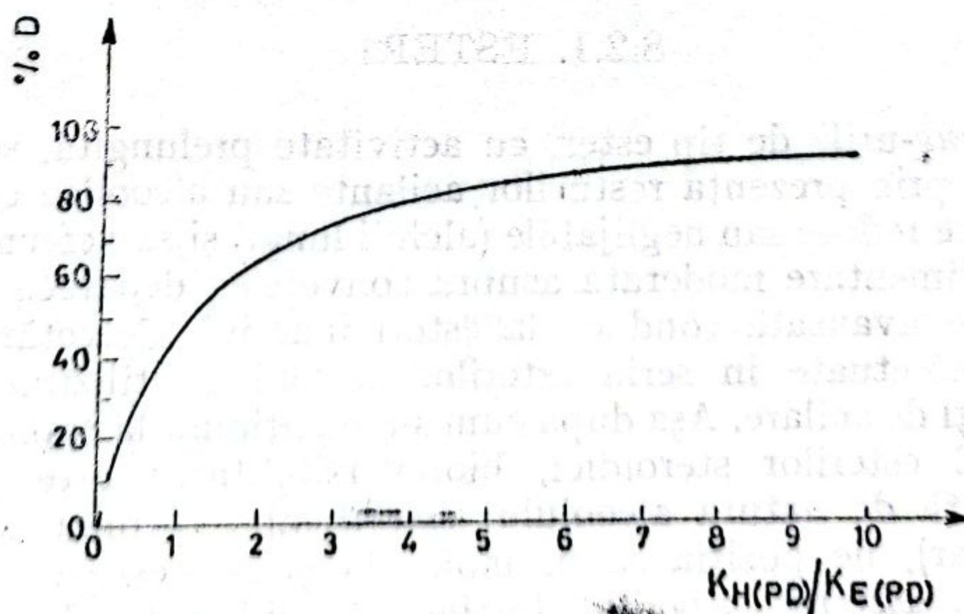


Fig. 8.3: Dependența procentului substanței părinte eliberate prin conversia *prodrug*-ului de raportul $K_{H(PD)}/K_{E(PD)}$ (după MOROZOWICH și colab. [34]).

Reprezentarea grafică din fig. 8.3 ilustrează că, procentul substanţei active cedate din *PD* scade rapid, pe măsură ce raportul $K_{H(PD)}/K_{E(PD)}$ devine mai mic decît 2. Pentru o valoare de 90%, raportul $K_{H(PD)}/K_{E(PD)}$ trebuie să fie mai mare decît 9. Cu cît conversia este mai înceată, eliminarea *PD* intact creşte. Prin ajustarea constantelor de viteză privind cinetica conversiei şi a eliminării derivatului bioreversibil se poate realiza un *prodrug* ideal. Din punct de vedere teoretic, *design*-ul substanţelor medicamentoase deţine un set de constante optime, ideale, pentru prospectarea *prodrug*-urilor. Se pot calcula apriori constantele ideale pentru prelungirea duratei oricărei substanţe medicamentoase. Realizarea acestor parametri ideali este o problemă foarte dificilă bazată pe modularea structurii chimice. Ea este posibilă numai prin cunoaşterea caracteristicilor funcţiilor care urmează a fi modulate şi a efectelor electronice, sterice şi de solvatare ale substituenţilor introduşi în proentitate sau pe grupările implicate în conversie.

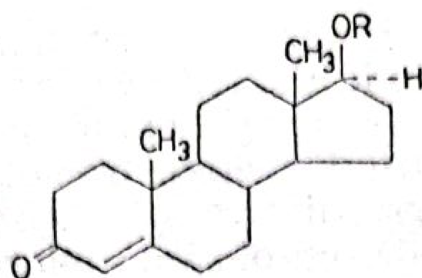
Contribuţiile substituenţilor la distribuţia sarcinilor, la configuraţia sterică şi hidrofobicitatea moleculei sînt cunoscute. Sarcina sinteticianului este de-a le utiliza judicios şi a găsi cele mai economice metode chimice de sinteză pentru realizarea moleculei optime.

Prodrug-uri cu activitate prelungită au fost realizate pînă în prezent prin metodele clasice, abordîndu-se esterificarea, eterificarea, acetalizarea, amidarea funcţiilor polare: oxidril, carboxil, amină.

8.2.1. ESTERI

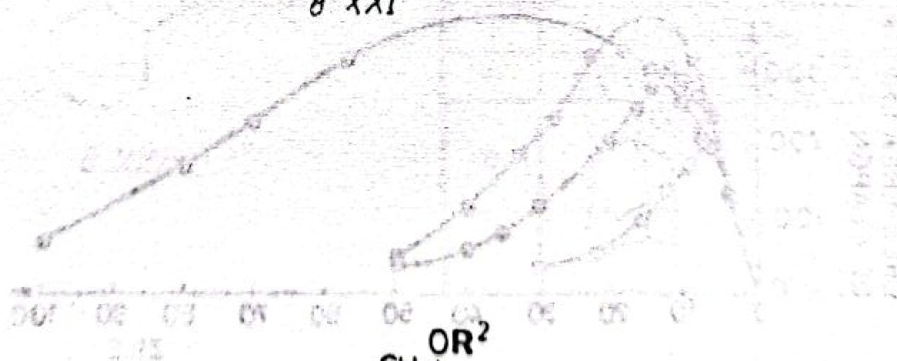
Prodrug-urile de tip ester, cu activitate prelungită, se caracterizează prin prezenţa resturilor acilante sau alcoolice cu efecte electronice reduse sau neglijabile (alchili lungi) şi/sau efecte sterice de impedimentare moderată asupra conversiei, deoarece o impedimentare avansată conduce la esteri inactivi. Cercetări ample au fost efectuate în seria esterilor steroidici utilizînd variate modalităţi de acilare. Aşa după cum s-a menţionat la cap. 8.1.2.1., în cadrul esterilor steroidici, bioreversibilitatea este puternic dependentă de natura alcoolului esterificabil (primar, secundar sau terţiar), de poziţia sa în moleculă şi de resturile acilante introduse. Esterii alcoolilor terţiari steroidici la C_{17}-alfa sînt bioireversibili (8.VIII; 8.IX) (cap. 8.1.2.1.).

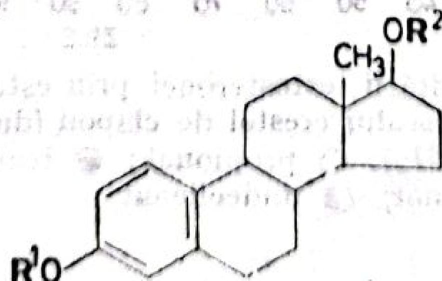
Esterii testosteronei (8.XXI) şi a estradiolului (8.XXII) obţinuţi la nivelul grupării alcoolice secundare de la C_{17}-beta,



a $R = -H$
b $R = -COCH_2CH_2-$
c $R = -COC_6H_{13}$
d $R = -COC_9H_{19}$
e $R = -COC_{10}H_{21}$
f. $R = -CO\ (CH_2)_8CH{=}CH_2$
g. $R = -COCH_2COC_9H_{19}$
h $R = -COCH_2CH_2-$
i. $R = -COC_2H_5$
j. $R = -COCH_2CH_2-$ $-OC_7H_{15}$
k. $R = -COC_6H_{11}$
l. $R = -COC_{15}H_{31}$
m. $R = -COCH_2-$
n. $R = -COC(CH_3)_3$
o. $R = -COCH(CH_3)_2$
p. $R = -COCH_2CH(CH_3)_2$

8 XXI





$R^1 = R^2 = -H$

$R^1 = -COC_6H_5$ $R^2 = -$

8 XXII

dependent de natura restului acilant, pot fi activi (bioreversibili) sau inactivi (ireversibili). Activitatea lor este condiționată de bioreversibilitate deoarece funcția oxidril de la C_{17}-beta este esențială în cadrul entității bioactive a moleculei [3].

Studiile efectuate pe esterii testosteronei privind prelungirea activității și a vitezei de hidroliză au relevat efectul favorabil al resturilor acilante lungi, cuprinse între C_4-C_{16}. Rezultate optime s-au obținut pentru lungimea catenelor de C_9-C_{11} [51].

Astfel, enantatul (8.XXIc), decanoatul (8.XXId), undecanoatul (8.XXIe) și mai ales undecilenatul (8.XXIf) prezintă o durată de acțiune, apreciabilă, (fig. 8.4).

În seria esterilor testosteronei cu acizi aralchilici și aliciclici eficiența maximă s-a înregistrat pentru fenilpropionat (8.XXIh) și β-ciclopentilpropionat (cipionat) (8.XXIb) care se comportă identic [10]. În seria beta-ceto-esterilor testosteronei, o prelungire avansată a manifestat decanoilacetatul (8.XXIg) [51].

Cercetările abordate de DICZFALUSY [11, 12], în cadrul esterilor p-alcoxifenilpropionici ai steroidelor (8.XXIII), au prezentat un model ideal de corelare a duratei cu lungimea catenei [49]. Activitatea p-heptoxifenil propionatului de testosteronă s-a dovedit superioară fenilpropionatului avînd o durată de 90 de zile.

Rezultate similare s-au obținut pe 19-nortestosterona (nandrolonă) (8.XXIVa), prin introducerea acelorași tipuri de resturi acilante [51]. Astfel, se remarcă prelungirea acțiunii decanoatului (8.XXIVb), fenilpropionatului (8.XXIVc), p-heptoxi-fenil-

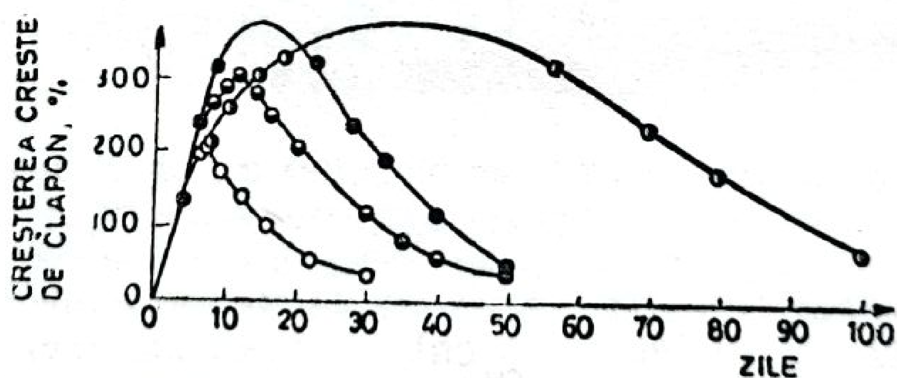
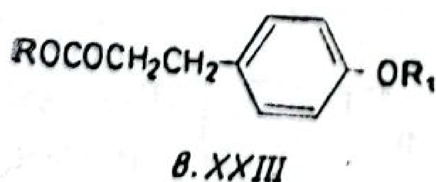


Fig. 8.4: Prelungirea activității testosteronei prin esterificare, apreciată pe baza testului crestei de clapon (după MEIER și TSHOPP [cit. 51]): ○ propionat; ◒ izobutirat; ● valerianat; ◑ undecilenat



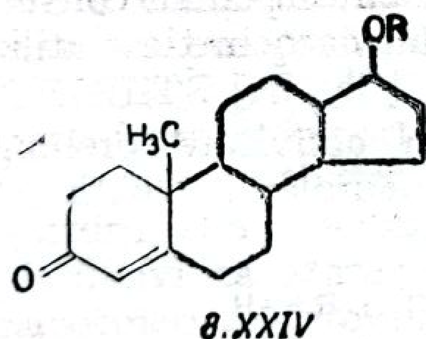
R = rest de testosteronă, cortizonă, 17-β-estradiol progesteronă, 19-nor-testosteronă
R_1 = alchili (C_1-C_{12})

propionatului (8.XXIVd), dintre care decanoatul de nandrolonă (decadurabolin) este cel mai apreciat în clinică, avînd o durată de aproximativ o lună.

Studiile lui RAPALA şi colab. [39] asupra 17-beta-adamantoatului de 19-nortestosteronă (8.XXIVe) relevă o separare netă între efectul miotropic şi androgenic. Această dicotomie s-a atribuit faptului că esterul ar acţiona intact spre deosebire de 17-beta-decanoatul de nandrolonă (8.XXIVb), care se scindează. Bioireversibilitatea se explică prin efectele sterice puternice ale restului adamantoil. La fel se comportă şi restul pivaloil, introdus la nivelul grupării alcoolice secundare din poziţia C_{17}-beta a testosteronei (8.XXIn), care este chiar inactiv.

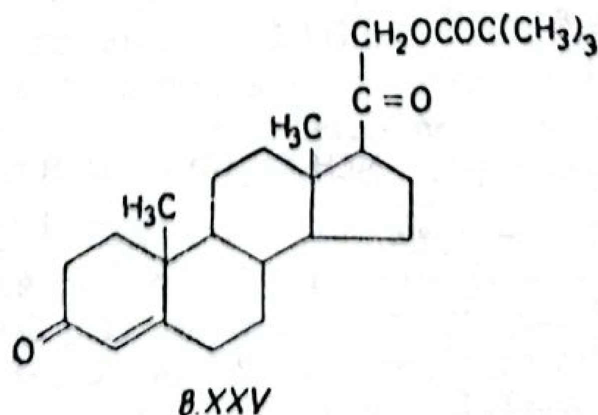
Esterii corticosteroizilor se realizează cu predilecţie la oxidrilul primar de la C_{21} [3]. Hidroliza lor este dependentă numai de natura restului acilant nefiind limitată de natura funcţiei alcoolice. Activitatea este cu atît mai prelungită cu cît restul acilant implică efecte sterice mai puternice, iar esterul este mai lipofil. Astfel, 21-pivalatul de desoxicorticosteronă (8.XXV), după o singură administrare, îşi menţine acţiunea biologică peste o lună [2].

Bioreversibilitatea variată a esterilor steroidici, dependentă, în primul rînd, de natura şi configuraţia grupării alcoolice gre-



8.XXIV

	R
a	H
b	$CO(CH_2)_8CH_3$
c	$CO(CH_2)_2C_6H_5$
d	$CO(CH_2)_2C_6H_4OC_7H_{15}(p)$
e	CO



8.XXV

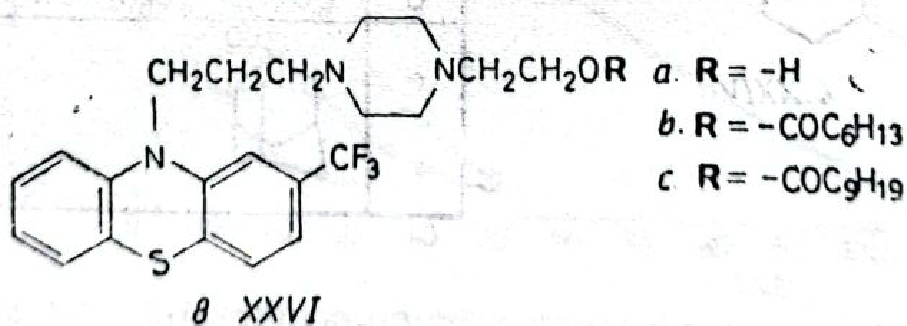
fate pe sistemul 1,2-ciclopentenoperhidrofenantrenic, a condus la unele dileme. S-a discutat mult oportunitatea clasificării lor în cadrul *prodrug*-urilor cît şi posibilitatea aprecierii modului de acţiune a esterului intact sau scindat.

În privinţa clasificării considerăm că esterii steroidici nu aparţin global unui anumit tip de derivaţi. Dependent de reactivitatea lor faţă de scindarea enzimatică, ei se comportă ca un analog, activ prin el însuşi (8.IX), ca un *prodrug*, activ după scindare (esterii testosteronei cu catene lungi normale) sau ca un derivat bioireversibil inactiv (8.XXIn).

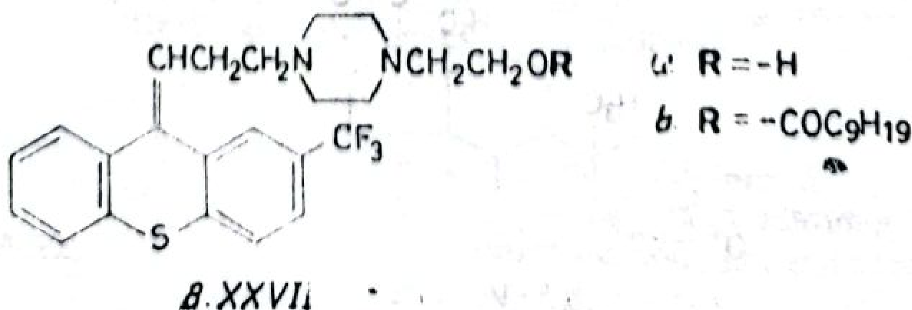
Problema este dificilă întrucît determinarea conversiei implică o serie de capcane. SINKULA [49], într-un referat recent, apreciază că incertitudinile privind determinarea conversiei esterilor steroidici se datorează metodologiilor aplicate şi anume: testarea activităţii biologice pe ţesuturi implicate intim în activitatea steroidelor naturale (creasta de cocoş, veziculele seminale, prostată) poate fi alterată de efectele acestora. Extrapolarea datelor conversiei biochimice de la animale la om este necorespunzătoare, întrucît s-a dovedit că ea decurge cu viteze diferite, dependent de specie şi de timpul determinării [55].

Soluţionarea acestei probleme necesită studii aprofundate, abordarea unor metode de mare fineţe pentru evaluarea *PD* alături de substanţa medicamentoasă; aprofundarea cineticii enzimatice şi a cunoaşterii enzimelor specifice pentru conversie; aplicarea pe scară largă a analizei farmacocinetice utilizînd molecule marcate.

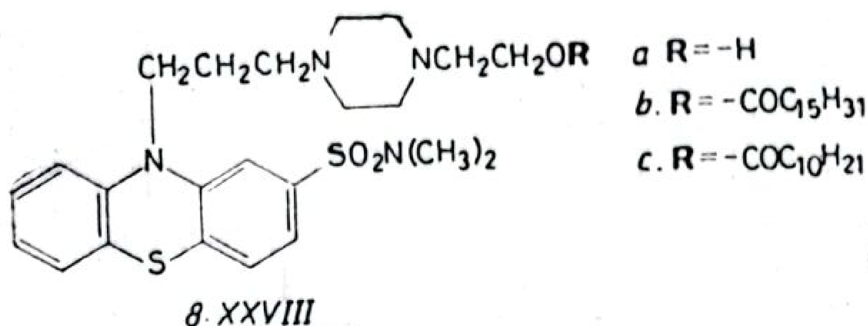
În cadrul esterilor neuroleptici cu activitate prelungită, a fost dovedită scindarea, în organism, la neurolepticul părinte [51]



8 XXVI



8.XXVII



8.XXVIII

Ca şi în cazul esterilor steroidici, o activitate optim prelungită la 2—3 săptămîni s-a înregistrat pentru esterii cu catenă lungă [51], dintre care enantatul (8.XXVIb) şi decanoatul (8.XXVIc) de flufenazină, decanoatul de alfa-flufentixol (8.XXVIIb) şi undecanoatul (8.XXVIIc) sau palmitatul de pipoţiazină (8. XXVIIIb) au fost introduşi în terapie. Preparatele neuroleptice depozit, administrate în soluţie uleioasă i.m. sau s.c., s-au impus pentru depăşirea dificultăţilor rezultate prin necooperarea bolnavilor în asigurarea unui tratament zilnic riguros.

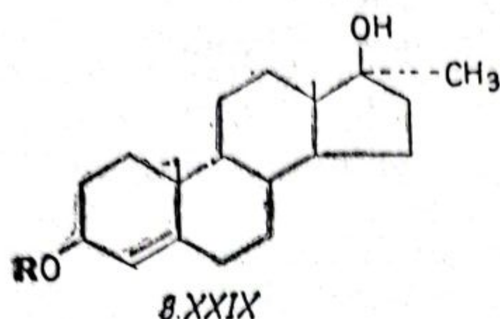
8.2.2. ETERI

Prelungirea activităţii substanţelor medicamentoase prin eterificare a constituit subiectul multor cercetări. Ca şi în cazul esterilor s-a pus problema scindării la compusul părinte. MELI şi STEINETZ [cit. 49], într-un referat asupra eterilor steroidici, prezintă factorii importanţi în manifestarea bioactivităţii acestora şi anume: activitatea este prelungită prin scindarea treptată a legăturii eter; 3-eterii-steroidici ca şi 3-enoleterii-steroidici pot fi activi ca atare; legătura eter influenţează semnificativ farmacocinetica steroidului părinte.

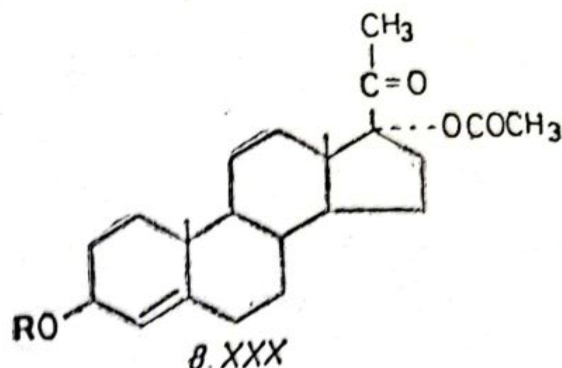
Mulţi eteri biologic activi ai steroidelor s-au obţinut prin eterificarea grupărilor oxidril sau cetoenolice.

Cercetările efectuate prin variaţia modului de administrare au relevat importanţa pe care o prezintă calea de administrare [32]. Dacă legătura este acid-labilă (enol-eterică), hidroliza se pare că are loc la administrarea pe cale orală chiar în stomac. Aceasta s-a constatat cu enoleterii metiltestosteronei (8.XXIX) [17, 18] şi 17-alfa-acetoxiprogesteronei (8.XXX) [20].

O acţiune mai lentă se observă la administrarea enoleterilor subcutan, datorită probabil unei absorbţii scăzute şi tendinţei de acumulare a eterilor în depozitele adipoase de unde sînt cedaţi treptat în circulaţia generală. O depozitare avansată după administrare orală în depozitele adipoase s-a constatat în cazul eteru-



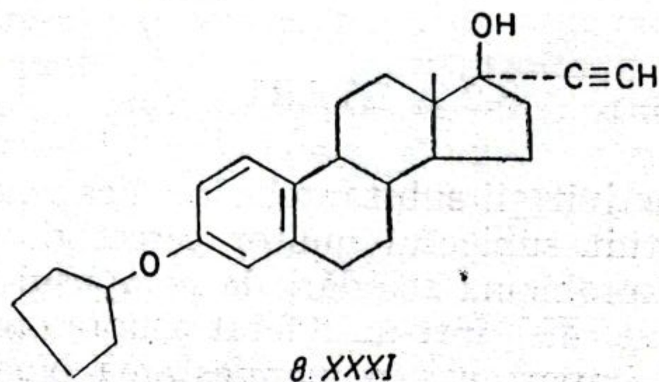
8.XXIX



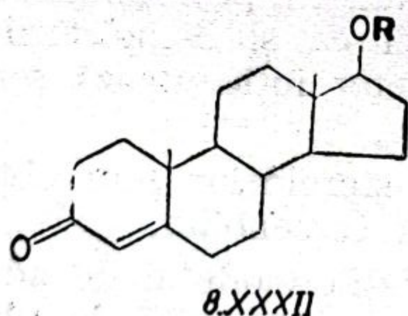
8.XXX

lui 3-ciclopentiloxietinilestradiolului (8.XXXI) [33]. Eterul estrogenic se păstrează cîteva luni. Nu s-a stabilit dacă acest compus este un *prodrug* sau un analog [34]. De asemenea, nu s-a stabilit dacă eterii testosteronei corespunzători formulei XXXII se hidrolizează la compusul părinte [31.].

Cercetările din ultimii ani au relevat proprietățile favorabile ale cîtorva eteri-esteri (8.XXXIIIa, b) cu activitate prelungită și toxicitate redusă [23].

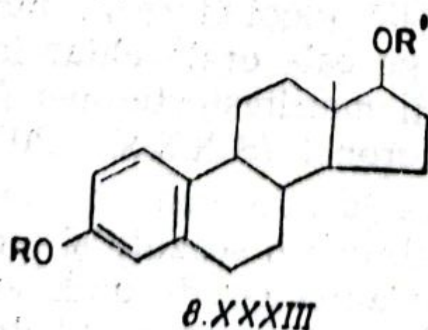


8.XXXI

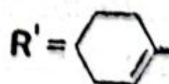


8.XXXII

R = alchili (C_1–C_5)
CH_3OCH_2-
$HOCH_2CH_2CH_2$-
$C_6H_5CH_2$-
CH_2=CH–CH_2



8.XXXIII

a) R = $COCH_2CH_3$
R' = 

b) R = COC_6H_5
R' = 

Capacitatea grupărilor cicloalchilice de a modifica profund caracterul farmacocinetic al steroidelor a determinat extinderea cercetărilor asupra unor compuşi disteroidici legaţi printr-o puncte eterică labilă cu proprietăţi puternic lipofile [24].

8.2.3. ACETALI CICLICI

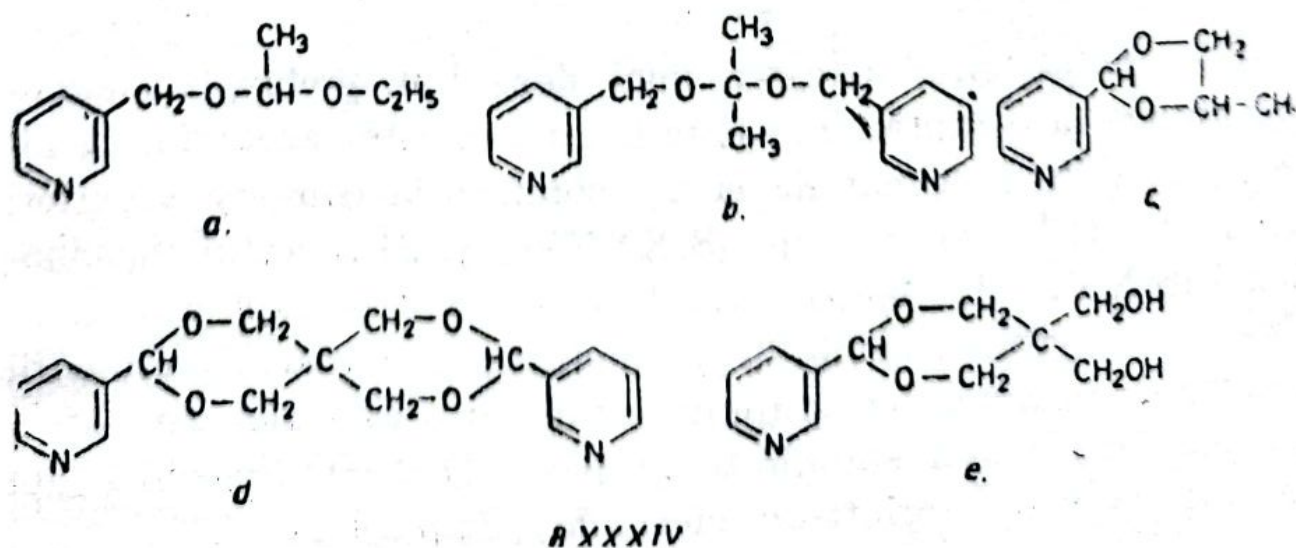
Un succes deosebit în cadrul *prodrug*-urilor cu activitate prelungită s-a înregistrat prin sinteza acetalilor și cetalilor ciclici.

Un exemplu de eliberare prelungită, chimic realizată, este oferit de acetalii aldehidei nicotinice (8.XXXIV) [7].

Activitatea hipolipemiantă a acetalului ciclic obţinut cu pentaeritrita (8.XXXIVd) se menţine 44 de ore. Acidul nicotinic se formează secvenţial prin hidroliza acetalului, urmată de oxidarea aldehidei nicotinice eliberate. O comparaţie între concentraţia sanguină a acidului nicotinic, eliberat după administrarea *prodrug*-ului şi a acidului nicotinic, administrat ca atare, în doze echivalente, demonstrează efectul remarcabil al *prodrug*-ului (Fig. 8.5).

Studiul abordat de BONDESSON şi colab. [7] asupra acetalilor aldehidei nicotinice evidenţiază potenţialul *prodrug*-urilor sintetizate prin controlul precis al eliberării şi al vitezei de eliberare în organism.

Cu rezultate deosebite s-au înscris cetalii ciclici ai steroidelor fluorurate: triamcinolon, (Kenalog) (8.XXXVa) şi fluocinolon (Synalar) (8.XXXVb), obţinuţi prin condensarea 16-alfahidroxiprednisolonelor fluorurate respective cu acetona, denumite şi ace-



8.XXXIV

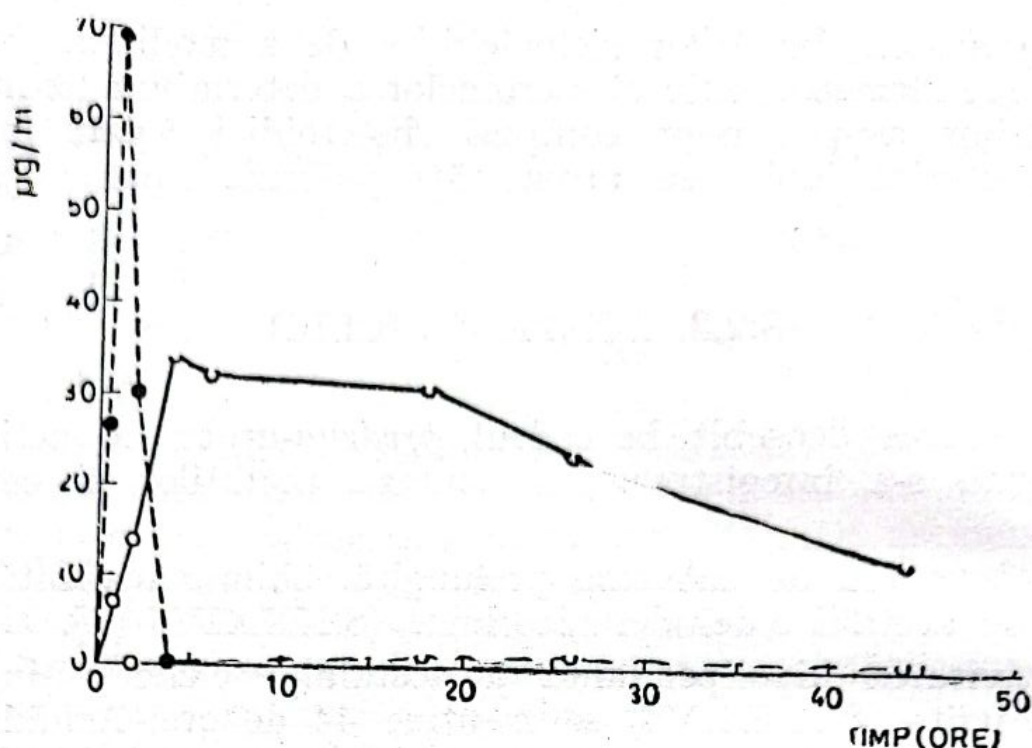
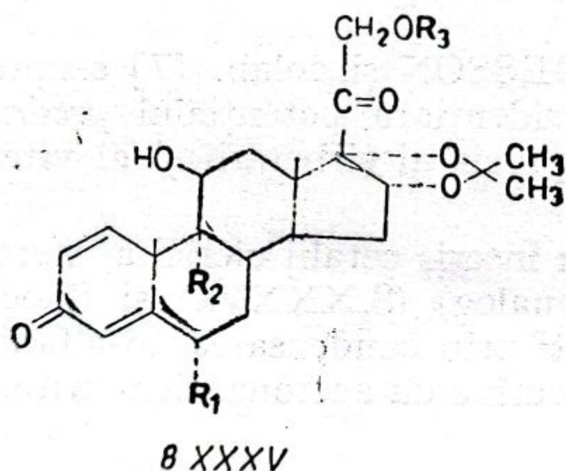
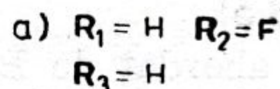
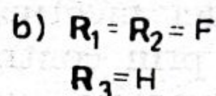
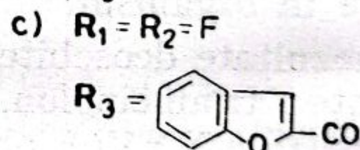


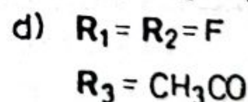
Fig. 8.5: Comparaţia nivelelor sanguine obţinute cu acetalul aldehidei nicotinice (XXXIV) şi cu acidul nicotinic (după BONDESSON şi colab. [7]). ——●——● —— acid nicotinic ——o——o—— acetalul aldehidei nicotinice











tonide. După administrarea unei doze i.m. prelungirea acţiunii ajunge la o săptămînă. Esterificarea acestor acetonide la nivelul alcoolului primar de la C_{21} conduce la compuşi superiori cum sînt 21-benzofuroatul-, (8.XXXVc) şi 21-acetatul fluocinolonei (8.XXXVd). Aceşti derivaţi au rezultat de fapt prin abordarea mai multor posibilităţi de modulare în favoarea prelungirii efectului: introducerea grupului cetalic şi a esterului care oferă în plus mai multă stabilitate grupării 20 C =O (sensibilă faţă de bioinactivare) printr-un efect de „împachetare".

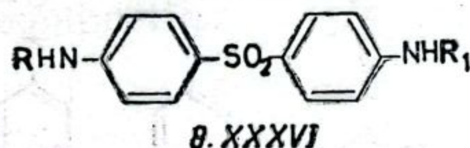
8.2.4. AMIDE, AZOMETINE

Prodrug-urile obținute prin derivatizarea grupării aminice ca amide sau baze Schiff au fost frecvent utilizate pentru prelungirea activității. În cadrul amidelor, se preferă amide puțin reactive cu scindare lentă. N-benzoilarea PAS-ului (cap. 6.2.2) a condus la rezultate satisfăcătoare. N-benzoil-PAS-ul rezistă la efectele primului pasaj și imprimă totodată un efect prelungit. Cu rezultate superioare s-au manifestat derivații N-acilați ai antimalaricului dapsonă (*DDS*), (8.XXXVI ; $R=R_1=H$). ELSLAGER, într-un referat [13] asupra medicamentelor depozit menționează rezultatele obținute prin mono și diacilarea *DDS*-ului cu resturi acilante diferite cuprinse între C_1-C_{16} (tabel 8.6).

Dintre derivații acilați ai *DDS*-ului, acedapsona (XXXVIII) (*DADDS*, Hansolar) s-a dovedit cea mai eficientă, prelungind

Tabelul 8.6

Protecția șoarecilor față de infecția cu Plasmodium berghei prin administrarea s.c. a sulfonelor acilate într-o singură doză de 400 mg/kg **ca suspensie în BBCO** (după ELSLAGER [13, 15])



R	R_1	Protecția în săptăm.	Solubilitatea la pH 7, mg/ml
HCO	H	1	0,27
CH_3CO	H	1—4	0,04
CH_3CH_2CO	H	1—4	0,027
$CH_3(CH_2)_5CO$	H	4—7	0,01
$CH_3(CH_2)_{10}CO$	H	7—10	0,0005
HCO	HCO	4—7	0,013
HCO	CH_3CO	4—7	0,012
CH_3CO	CH_3CO	10	0,003
CH_3CO	CH_3CH_2CO	7—10	0,009
CH_3CH_2CO	CH_3CH_2CO	1—4	0,0035
CH_3CO	$CH_3(CH_2)_4CO$	7—10	0,0001
CH_3CO	$C\ H_4(OH)CO$	1	0,001
$CH_3(CH_2)_4CO$	$CH_3(CH_2)_4CO$	1—4	0,0001
C_6H_5CO	$CH_3(CH_2)_4CO$	1	0,0001
CH_3CO	$C\ H_5CO$	4—7	0,0001
$CH_3(CH_2)_{10}CO$	$CH_3(CH_2)_{10}CO$	1	0,0002
$CH_3(CH_2)_{14}CO$	$CH_3(CH_2)_{14}CO$	1	0,0002

Tabelul 8.7

Date comparative asupra acțiunii antimalarice, antileproice și metabolismului dapsonei și derivaților săi (după SINKULA și YALKOWSKY [50])

Nr.	Denumirea compusului	Structura	Protecția șoarecilor săptămîni		Șobolani			
					Excreția urinară		nivel seric ug/ml	nivelul methemoglobinei g/100 ml
			Plasmodium berghei	Mycobacterium leprae	% excretat în 30 zile	T/2 zile		
8.XXXVI	Dapsonă (DDS)	8.XXXVI	1	2	57	9	13,8	3,9
8.XXXVII	4'-Sulfanilil-acetamida (MADDS)	8.XXXVII	3,5	—	50	32	1,3	1,2
8.XXXVIII	Acedapsona (DADDS)	8.XXXVIII	12	8	7	200	0,2	0
8.XXXIX	4',4''-/p-Phenilen bis (metiliden-imino-p-fenilensulfonil)/ bis-acetanilida (PSBA)	8.XXXIX	5—7	8	40	55	0,4	0,2
8.XL	4'-/N-(3,5-diclorosaliciliden) sulfanilil/-acetanilida (DSA)	8.XL	9	8	31	35	0,7	1,0

efectul antimalaric 12 săptămîni [15]. Această prelungire se manifestă numai dacă se administrează i.m. sau s.c. sub formă de suspensie depozit. Pe cale orală este ineficientă. Efectul prelungit al acedapsonei se anulează prin introducerea de halogeni pe nucleul aromatic, probabil datorită efectelor electronice activante asupra legăturii amidice. S-a dovedit că acedapsona, în organism, se scindează lent sub acţiunea deacetilazei trecînd prin monoacetil *DDS* (MADDS), (8.XXXVII) la *DDS* (8.XXXVI) Dependenţa activităţii pentru *DADDS* de gradul de deacetilare enzimatică din organism a determinat noi investigaţii privind obţinerea de sulfone cu activitate prelungită care să nu fie dependente de reacţia enzimatică şi să se scindeze printr-un proces hidrolitic la contactul direct cu ţesuturile, deci la locul administrării.

În acest scop s-au sintetizat baze Schiff prin condensare de monoacetil-*DDS* (MADDS) (8.XXXVII) cu aldehide. Rezultate bune s-au obţinut cu aldehida tereftalică [16] prin produsele *PSBA* (8.XXXIX) şi cu aldehida 3,5-diclorsalicilică prin *DSA* (8.XL) (tabelul 8.7).

Din tabel se observă că *PSBA* protejează şoarecii de infecţia cu Plasmodium berghei, 5—7 săptămîni, iar DSA, 9 săptămîni.

Cercetările au fost extinse şi asupra altor baze Schiff [14, 57] cît şi asupra biopolimerilor [14].

8.2.5. COMPUŞI BIOACTIVI PE SUPORT POLIMER

În cadrul preocupărilor privind prelungirea activităţii biologice un loc important ocupă abordarea polimerilor biocompatibili ca suport pentru substanţe medicamentoase legate covalent labil, ionic sau coordinativ [48]. Substanţa medicamentoasă de pe scheletul macromolecular este cedată treptat în organism, bioreversibilitatea fiind o condiţie majoră ca şi eliminarea polimerului. Avînd în vedere condiţia bioreversibilităţii şi natura legăturilor s-a considerat justificată clasificarea compuşilor bioactivi pe suport polimer între *prodrug*-uri. Aceşti compuşi constituie un domeniu deosebit de promiţător pentru *design-ul* substanţelor medicamentoase cu activitate prelungită. Ca şi în cazul *prodrug*-urilor, legătura între polimer şi substanţa bioactivă poate fi o legătură de tip: ester, eter, amidă, azometină (bază Schiff) sau legătură ionică (cap. 8.3). Ele se stabilesc dependent de funcţiile susceptibile de a reacţiona ale polimerului şi de proprietatea compusului bioactiv.

Dintre polimerii biocompatibili foarte mult s-au cercetat polimerii vinilici, copolimerii vinilici şi macromoleculele polimere naturale polizaharidice: amidon, dextran, celuloză.

Deşi din domeniul compuşilor realizaţi pe suport de polimeri vinilici s-au înscris numeroase rezultate bune privind prelungirea acţiunii unor antibiotice acestea n-au fost aplicate larg în terapie existînd rezerve faţă de proprietăţile polimerilor, a biocompatibilităţii lor.

Un interes deosebit prezintă însă macromoleculele polizaharidelor, care, prelucrate (modulate) prin oxidare, eterificare şi alte reacţii pot fi transformate în polimeri cu grupări reactive capabili de-a reacţiona cu substanţele medicamentoase, utilizînd ca agent de condensare *DCCI* (diciclohexilcarbodiimida).

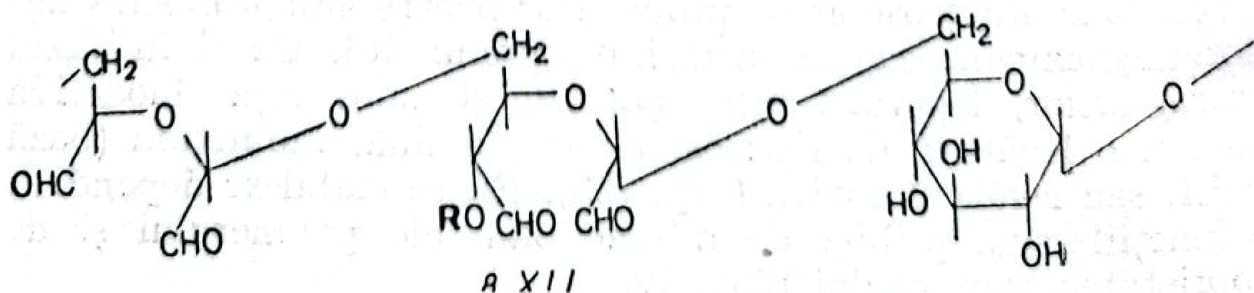
Astfel, prin oxidare cu acid periodic, celuloza, dextranul, amidonul se transformă în: dialdehid-dextran (XLI), dialdehid-celuloză, dialdehid-amidon care reacţionează cu substanţele bioactive cu grupări aminice formînd azometine uşor scindabile.

KOROLKOVAS [30], recent, a sintetizat compuşi bioactivi din seria sulfamidelor; antimalaricelor: cicloguanil, dapsonă, pirimetamină; schistosomicidelor: 1,4-naftildiamină, amfotalid, şi antituberculoaselor: cicloserină, isoniazidă şi morfazinamidă prin condensarea lor cu SUMSTAR—190 (dialdehid-amidon), anhidrida acidului poliacrilic şi polimetacrilic.

Rezultate bune s-au obţinut cu dapsonă, sulfadimetoxină şi 1,4-naftildiamina ca *prodrug*-uri cu potenţial antimalaric sau schistosomicid.

Prin eterificarea polizaharidelor menţionate cu acid monocloracetic se obţin carboximetileteri, susceptibili de a reacţiona cu amine bioactive, alcooli bioactivi, formînd amide, respectiv, esteri stabili.

Există numeroase posibilităţi de prelucrare a polimerilor naturali în suporturi reactive pentru substanţe medicamentoase. Pentru aprofundarea problemelor recomandăm lucrarea *Polimeri biocompatibili şi biologic activi* de SIMIONESCU şi GORDUZA [48].



a XII

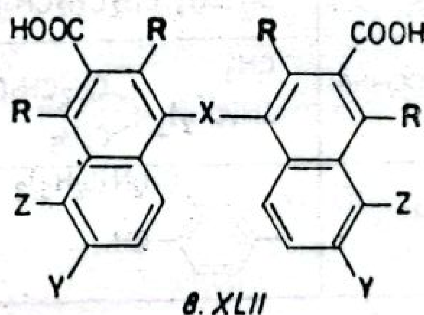
8.3. SĂRURI GREU SOLUBILE ȘI REZINAȚI

Reprezintă primele încercări de obținere a preparatelor depozit prin administrarea lor în suspensie sau soluție uleioasă i.m. sau subcutan. Ele se consideră, după unii autori, ca *prodrug*-uri (cap. 2.1.2). Proprietățile fizico-chimice și biochimice care le asigură activitatea prelungită sînt solubilitatea redusă în apă și stabilitatea la pH-ul fiziologic și față de procesele de bioinactivare. Datorită solubilității reduse în mediul ambiant apos al țesutului muscular, ele trec lent în circulația generală, condiția majoră fiind de-a asigura continuu concentrația minimă eficientă. S-au promovat foarte multe săruri greu solubile ale bazelor organice medicamentoase cu acizi organici și invers ale acizilor organici medicamentoși cu baze organice.

Acizii utilizați pentru realizarea sărurilor greu solubile ale aminelor biologic active sînt acizii metilen (tio) bis-naftoici și derivații lor bromurați (tabelul 8.8), dintre care cel mai frecvent se întîlnește acidul pamoic (8.XLIIb). Indeosebi, s-au

Tabelul 8.8

Acizii metilen (tio)bis-naftoici



8.XIII	Denumirea acidului	X	3R	1R	Y	Z
a	4,4'-metilen-bis(2-naftoic)	CH_2	H	H	H	H
b	4,4'-metilen-bis(3-hidroxi-2-naftoic) acidul pamoic	CH_2	OH	H	H	H
c	4,4'-metilen-bis-(1-hidroxi-2-naftoic)	CH_2	H	OH	H	H
d	4,4'-metilen-bis(7,8-dibrom-3-hidroxi-2-naftoic)	CH_2	OH	H	Br	Br
e	4,4'-metilen-bis(7-brom-3-hidroxi-2-naftoic)	CH_2	OH	H	Br	H
f	4,4'-tio-bis(3-hidroxi-2-naftoic)	S	OH	H	H	H
g	4,4'-benziliden-bis(3-hidroxi-2-naftoic)	CH–C_6H_5	OH	H	H	H

relevat pamoaţii bazelor antimalarice de clorochină (8.XLIIIa), hidroxiclorochină (8.XLIIIb), amodiachină (8.XLIIIc) (tabelul 8.9) cicloguanil (8.XLIV) (tabelul 8.10) şi pirimetamină (8.XLV).

Cea mai mare protecţie este înregistrată în cazul pamoatului de cicloguanil care depinde însă de specia plasmodiumului, a formei de malarie (tabelul 8.10).

Tabelul 8.9

Protecţia oferită de sărurile acidului pamoic cu bazele antimalarice de 4-aminochinolina administrate s.c. ca suspensie în BBCO faţă de infecţia cu P. berghei (după ELSLAGER [13])

COOH, OH, CH_2, OH, COOH — NHR$_1$, Cl, N

8. XLIII

NR.	DENUMIREA	R_1	PLASMODIUM BERGHEI PROTECŢIE SĂPTĂMÎNI
8.XLIII a.	CLOROCHINA	$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	2
8.XLIII b.	HIDROXICLOROCHINA	$CH(CH_3)(CH_2)_3N(CH_2CH_2OH)(C_2H_5)$	2,5
8.XLIII c.	AMODIACHINA	$-C_6H_3(CH_2N(C_2H_5)_2)-OH$	3

Pamoatul de pirimetamină oferă o protecţie de 8 săptămîni [13].

Un alt grup important de substanţe bazice utilizate ca pamoaţi în aplicaţii s.c. este grupul antinarcoticelor. Pamoatul de naloxonă (8.XLVI), spre deosebire de naloxona administrată oral, cu un efect de 3—4 ore, prezintă o prelungire de pînă la 72 ore [cit. 51].

În cadrul sărurilor acizilor medicamentoşi cu bazele organice menţionăm sărurile benzilpenicilinei cu procaina (8.XLVIIa), benzatina (8.XLVIIb), clemizolul (8.XLIIc) (tabelul 8.11).

Penicilinele depozit se administrează în suspensii intramusculare care se absorb lent de la locul injecţiei. Ele se indică

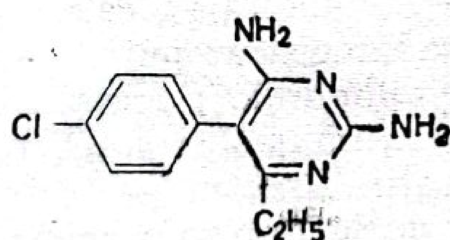
Tabelul 8.10

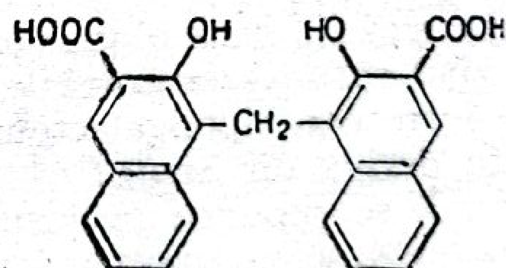
Protecţia oferită de pamoatul de cicloguanil faţă de infecţia malarică produsă de diferite specii de Plasmodium (după ELSLAGER [13])

Specia de Plasmodium	Protecţia în luni
P. vivax	6
P. falciparum	4
P. malariae	5

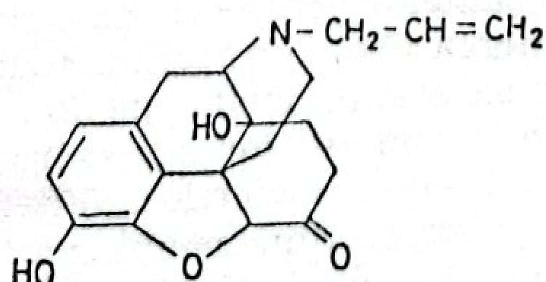
8.XLIV

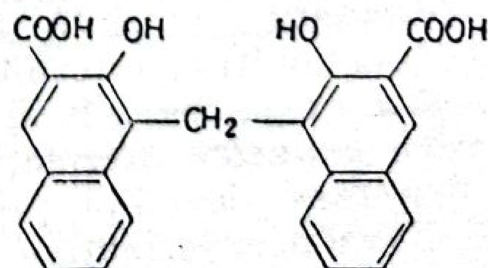
pentru infecţii cronice şi nu sînt potrivite pentru cele acute. Deşi benzatin-penicilina (8.XLVIIb) are acţiunea cea mai prelungită, în terapie se preferă clemizol-penicilina (8.XLVIIc) datorită efectelor antialergice ale componentei clemizolice.





8.XLV





8.XLVI

Tabelul 8.11

Timpul de prelungire a activității benzilpenicilinei sub forma sărurilor greu solubile

$$\left[C_6H_5CH_2COHN\text{-(penam)}(CH_3)_2\,COO^- \right]_n \; B^+$$

8.XLVII	Denumirea	n	B	timp
a	Procainpenicilină Efitard	1	a $H_2N-C_6H_4-COOCH_2CH_2\overset{+}{N}H(C_2H_5)_2$	peste 48 ore
b	Benzatinpenicilină Moldamin	2	b $C_6H_5CH_2\overset{+}{N}H_2CH_2CH_2\overset{+}{N}H_2CH_2C_6H_5$	2 săptămîni
c	Clemizolpenicilină Megacilin	1	c benzimidazol-2-il-$CH_2-\overset{+}{N}H$(pirolidină), N-$CH_2-C_6H_4-Cl$	96 ore

Toate preparatele cu acțiune prelungită de tip săruri greu solubile, administrate i.m. sau subcutan, necesită condiționarea în forme depozit din care sînt cedate treptat, contribuția formulării fiind preponderentă. După unii autori rezolvarea prelungirii activității prin săruri și complecși greu solubili aparține procedeelor farmacotehnice și mai puțin modulării moleculare [3].

Încercările de a obține o medicație prelungită pe cale orală, utilizînd săruri greu solubile în apă, au înregistrat puține rezultate între care: poligalactouronatul de chinidină. Succesele restrînse derivă din faptul că, solubilitatea minimă și stabilitatea maximă se produce în jurul neutralității. Tractul gastrointestinal are însă un spectru larg de pH, de la puternic acid pînă la neutru, alcalin, în care sărurile tind să se disocieze și să se dizolve mai repede [51].

Rezinații reprezintă sărurile substanțelor bioactive cu anioniți și cationiți care rezultă prin saturarea rășinilor schimbătoare de ioni cu săruri solubile ale unor substanțe medicamentoase bazice sau acide. Rezinații sînt de fapt compuși ionici, legătura salină fiind dovedită prin măsurători potențiometrice. Viteza de disociere a rezinaților scade cu creșterea dimensiunii particulelor de polimer și a cantității de legături reticulare. S-au studiat în special rezinații obținuți cu Amberlit IR 120 și chimio-

terapice: cicloserină, izoinazidă, sulfamide, antimalarice, schistosomicide [30, cit. 48]. Concentrația substanței active în compartimentul central depinde de viteza cedării sale din rășina schimbătoare de ioni și de viteza absorbției principiului activ. Comparativ cu sărurile solubile ale substanțelor medicamentoase, rezinații au o absorbție de 3 ori mai redusă, care poate fi controlată, cedînd treptat concentrația minimă eficientă. Ei reprezintă un domeniu de perspectivă pentru prelungirea efectului substanțelor medicamentoase. Se pune însă problema eliminării rășinii din organism și a efectelor sale secundare.

BIBLIOGRAFIE

1. AGREN, A., ELOFSON, R., MERESAAR, V. și NILSSON, S. O.: *Complex formation beteween macromolecules and drugs. III. Influence of ionic strength and pH*, Acta Pharm., Suec., *7* (1970) 105–112.
2. * * * *American hospital formulary services*, American Society of hospittal pharmacists, Washington, D.C. (1974).
3. ARIENS, E. I.: *Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulation* in *Drug Design* (Ed., E. J. Ariëns), vol. II, Academic Press, New York, London (1971) 2–117.
4. ARIËNS, E. J.: *Drug levels in the target tissue and effect*, Clin. Pharmacol. Ther., *16* (1974) 155–175.
5. BICKEL, M. H.: *Binding of chlorpromazine and imipramine to red cells, albumin, lipoproteins and other blood components*, J. Pharm. Pharmacol., *27* (1975) 733–738.
6. BIRD, A. E. și NAYLER, J. H.C.: *Design of penicillins*, in *Drug Design* (Ed. E. J. Ariens), vol. II (1971) 277–315.
7. BONDESSON, G., HEDBOM, C., MAGNUSSON, O. și STJERNSTROM, N. E.: *Potential hypolipidemic agents XIII. Synthesis and plasma lowering properties of some acetals derived from pyridylmethanol or nicotinicaldehyde*, Acta Pharm. Suec., *13* (1976) 1–8.
8. CAMMARATA, A. și MARTIN, A. N.: *Physical properties and biological activity*, in *Medicinal Chemistry* (Ed. A. Burger), Wiley-Interscience, New York–London–Sydney–Toronto, I (1970) 118–163.
9. CHEN, T. și DANON, A.: *Binding of reserpine to plasma albumin and lipoproteins.*, Biochemical Pharmacol., *28* (1979) 267–271.
10. DEKANSKI, I. și CHAPMAN, R. N.: *Testosterone phenylpropionat: biological trials with a new androgen*, Brit. J. Pharmacol., *8* (1953) 271–277.
11. DICZFALUSY, E.: A *new class of long-acting steroid hormone esters*, Acta endocrinol. *35* (1960) 59–68.
12. DICZFALUSY, E., FERNO, O., FEX, H. și HOGBERG, B.: *Long-acting p-alkoxyhydrocinnamic acid esters of steroid hormones*, Acta Chem. Scand., *17* (1963) 2536–2547.
13. ELSLAGER, E.F.: *Progres in malaria chemotherapy*, în *Progres in drug research* (Ed., E. Jucker), Birkhäuser Verlag, Basel, *13* (1969) 171–216.
14. ELSLAGER, E. F., CAPPS, D. B. și WORTH D.F.: *Repository drugs. VII. N-Alkylidene-4-4-sulfonyldianiline and N-(benzylidene- and 1-naphtyle-*

thylene)N-methylen-4,4'-sulfonyldianilinepolymers with prolonged antimalarial and antileprotic action, J. Med. Chem., *12* (1969) 597—599.
15. ELSLAGER, E. F., GAVRILIS, Z. B., PHILLIPS, A. H. şi WORTH, D. F. *Repository drugs. IV. 4'-4'''-Sulfonyl-bis-acetanilide (DADDS) and related sulfonylanilides with prolonged antimalarial and antileprotic action*, J.Med. Chem., *12* (1969) 357—363.
16. ELSLAGER, E. F., PHILLIPS, A. A. şi WORTH, D.F.: *4',4'''-[p-Phenylene bis(methylideneimino-p-phenylenesulfonyl)]-bis-acetanilide (PSBA) and related 4',4'''-[bis(imino-p-phenylenesulfonyl)]-bis anilides, a novel class of long acting antimalarial and antileprotic agents*, J. Med. Chem., *12* (1969) 363—367.
17. ERCOLI, A., BRUNI, G., FALCONI, G., GARDI, R. şi MELI. A.: *Biological activities of some steroid ethers: Methyltestosterone enol ethers*, Endocrinology, *67* (1960) 521—525.
18. ERCOLI, A., FALCONI, G. şi MELI, A.: *Sulla attivita biologica degli eteri enolici del testosterone e del metiltestosterone*, Boll. Soc. Ital. Biol. Ster., *36* (1960) 1613—1615.
19. FALCONI, G., GALLETI, F., CELASCO, G. şi GARDI, R.: *Oral long-lasting estrogenic activity of estradiol-3-benzoat-17-cyclooctenylether*, Steroids *20* (1972) 627—638.
20. FALCONI, G., GARDI, R., BRUNI, G. şi ERCOLI, A.: *Studies on steroidal enol ethers: An attempt to disociate progestational from contraceptive activity in oral gestagens*, Endocrinology, *69* (1961) 638—647.
21. FISCHER, J.J. şi JARDETZKY O.: *Nuclear magnetic relaxation study of intermolecular complexes. The mechanism of pecnicillin binding to serum albumin*, J. Amer. Chem. Soc., 87 (1965) 3237—3244.
22. FUJITA, T. şi HANSCH, C.: *Analysis of the structure-activity relationship of the sulfonamide drugs using substituent constants*, J. Med. Chem., *10* (1967) 991—1000.
23. GALLETTI, F. şi GARDI, R.: *Effect of two orally active estradiol derivatives on sulfobromphthaleni retention in rats*, Pharmacol. Res. Commun., *6* (1974) 135—145.
24. GARDI, R.: *Disteroidyl ethers as pro-drugs*, Acta Pharm. Suec., *13* Suppl. (1976) 14
25. GAUT, Z.N.: *Binding of cyproheptadine-(N-methyl-^{14}C) by human blood platelets: inhibition by phenothiazines and tricyclic antidepressants*, J. Pharmacol. Exp. Ther., *185* (1973) 171—176.
26. GERHARDS, V. E., GUTSCHE, H. şi RIEMAN, J.: *Biodynamik von 1,2-α-diethylen-6-chlorpregna-4,6-dien-17α-acetoxy-3,20-dion (Cyproteron-acetat) nach oraler Verabreichung beim Menschen*, Arzeneim.—Forsch., *23* (1973) 1550—1555.
27. HANSCH, C.: *The use of substituent constants in drug modification*, Farm. Ed. Sci., *23* (1968) 293—320.
28. KIMBEL, K. H., WILLENBRINK, J. şi JUNKMANN, K.: *Verteilung und Ausscheidung von 17-α-Hydroxyprogesteroncaproat an der Ratte*, Acta Endocrinol., *28* (1958) 502—506.
29. KLOTZ, I. M. şi WALKER, F. M.: *The binding of some sulfonamides, by bovine serum albumin*, J. Amer. Chem. Soc., *70* (1948) 943—946.
30. KOROLKOVAS, A.: *Pro-drugs of some antimalarial and schistosomicidal agents*, Acta Pharm. Suec., *13* Suppl. (1976) 13.
31. KUPCHAU, S. M., CASY, A. T. şi SWINTOSKY, J. V.: *Drug latentiation. Synthesis and preliminary evaluation of testosterone derivatives*, J. Pharm. Sci., *54* (1965) 514—524.

32. MELI, A.: *Route of administration as a factor influencing the biological activity of certain androgens and their corresponding 3-cyclopentylenol ethers*, Endocrinology, *72* (1963) 715–719.
33. MELI, A., WOLF, A. și HONRATH, W. L.: *The mechanism by wich 3-etherification with cyclopentyl alcohol enhances the oral activity of ethynylestradiol*, Streoids, *2* (1963) 417–424.
34. MOROZOWICH, W., CHO, M. J. și KEZDY, F. J.: *Application of physical organic principles to prodrugs design*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs*, (Ed., E. B. Roche), APhA, Washington (1977) 344–392.
35. NEMETHY, G.: *Hydrophobic interactions*, Angew. Chem., *79* (1967) 260–271.
36. NEMETHY, G., SCHERAGA, H. A.: *The structure of water and hydrophobic bonding in proteins. III. The thermodynamic properties of hydrophobic bonds in proteins*, J. Phys. Chem., *66* (1962) 1773–1789.
37. NOTARI, R.: *Alteration of pharmacokinetics through structural modification*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. Roche), APhA, Washington (1977) 68–98.
38. PFEIFFER, S. și BORCHERT, H.: *Einführung in Pharmakokinetik und Biotransformation*, Pharmazie, *33* (1978) 128–174.
39. RAPALA, R. T., KRAAY, R. J. și GERZON, K.: *The adamantyl group in medicinal agents. II. Anabolic steroid 17-β-adamantoates*, J. Med. Chem., *8* (1965) 580–583.
40. ROLINSON, G. N. și SUTHERLAND, R.: *The binding of antibiotics to serum proteins*, Brit. J. Pharmacol., *25* (1965) 638–650.
41. RUDMAN, D., HOLLINS, B., BIXLER, T. J. și MOSTELLER, R. C.: *Transport of drugs, hormones and fatty acids in lipemic serum*, J. Pharmacol. Exp. Ther., *180* (1972) 797–810.
42. SCHOLTAN, W.: *Die Bindung der Antibiotika an die Eiweisskörper des Serums*, Arzneim.—Forsch., *13* (1963) 347–360.
43. SCHOLTAN, W.: *Die Bindung der Sulfonamide an Eiweisskörper*, 3. *Mitt. 1. Teil*, Arzneim.—Forsch., *14* (1964) 348–356
44. SCHOLTAN, W.: *Die Bindung der Sulfonamide an Eiweisskörper. 3. Mitt. Abhängigkeit der Eiweissbindung von pH der Lösung von der Konstitution der Sulfonamide und von der Art des Eiweisskörpers*, Arzneim.—Forsch., *14* (1964) 469–473.
45. SCHOLTAN, W.: *Die hydrophobe Bindung der Pharmaka an Humanalbumin und Ribonuncleinsäure*, Arzneim.—Forsch., *18* (1968) 505–517.
46. SCHOLTAN, W.: *Bestimungsmethoden und Gesetzmässigkeiten der Serumprotein bindung von Arzneimitteln*. Arzneim.—Forsch., *28* (1978) 1037–1047.
47. SCHOLTAN, W., SCHLOSSMANN, K. și ROSENKRANZ, H.: *Die Bindung von Steroidhormonen und von Steroidguanylhydrazonen an Serumalbumin*, Arzneim.—Forsch., *18* (1968) 767–780.
48. SIMIONESCU, C. și GORDUZA, V.: *Polimeri biocompatibili și biologic activi*, Ed. Academiei Republicii Socialiste România (1980).
49. SINKULA, A. A.: *Perspective on prodrugs and analogs in drug design*, *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. B. Roche), in APhA, Washington (1977) 1–18.
50. SINKULA, A. A. și YALKOWSKY, S. H.: *Rationale for design of biologically reversibile drug derivatives: Prodrugs*, J. Pharm. Sci., *64* (1975) 181–210.
51. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overview and definition*, ACS Symposium Series (1974) 1–116.
52. STROESCU, V.: *Farmacologie clinică*, Ed. medicală, București (1977)

53. STRULLER, T.: *Progress in sulfonamide research*, în *Progress in drug research* (Ed., E. Jucker), *12* (1968) 389–457.
54. SWANEY, J. B. şi KLOTZ, I. M.: *Amino acid sequence adjoining the lone tryptophan of human serum albumin. A binding site of the protein*, Biochemistry, *9* (1970), 2570–2574.
55. WEISENBERGER, H. şi KŐNIG, E.: *Speciesunterschiede bei der Spaltung von dexamethason-21-isonicotinat durch serumesterasen*, Klin. Wochenschr., *50* (1972) 665–666.
56. WEST, K. M. şi JOHNSON P. C.: *The comparative pharmacology of tolbutamide, chlorpropamide and metahexamide in man*, Metabolism, *8* (1959) 596–605.
57. WORTH, D. F., ELSLAGER, E. F. şi PHILLIPS, A. A.: *4'-[(N-Aralkylidene-, and naphthylidene)sulfanilyl]anilides, 4'-[(N-dimethylaminomethylene)sulfanilyl] anilides and related sulfanilyl anilides with prolonged antimalarial and antileprotic action*, J. Med. Chem., *12* (1969) 591–596.

Redactor: FELICIA TEODOR
Tehnoredactor: L. HLAVATHY

Apărut: 1983. Bun de tipar: 25. 04 1983. Comanda nr. 2264
Coli de tipar: 15. Hîrtia: ofset 80 g/m². Format: 16/54×84

Tiparul executat sub comanda nr. 509/1983
la Întreprinderea Poligrafică Cluj, Municipiul Cluj-Napoca
B-dul Lenin nr. 146
Republica Socialistă România



Lei 18,50

